

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年11月6日 (06.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/091256 A1

(51) 国際特許分類: C07D 487/04, A61K 31/519, 31/5377, A61P 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

〒553-0002 大阪府 大阪市 福島区 鶴洲 5 丁目 12 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05024

(74) 代理人: 山本 秀策, 外(YAMAMOTO,Shusaku et al.); 〒540-6015 大阪府 大阪市 中央区城見一丁目2番27号 クリスタルタワー15階 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2003年4月18日 (18.04.2003)

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 補正書

(30) 優先権データ: 特願2002-121519 2002年4月23日 (23.04.2002) JP

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

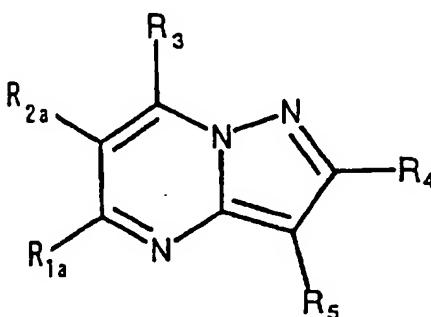
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI &amp; CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 瀬野 薫 (SENO,Kaoru) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市 福島区 鶴洲 5 丁目 12 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 西 耕一 (NISHI,Koichi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市 福島区 鶴洲 5 丁目 12 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 松尾 嘉之 (MATSUO,Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府 豊中市 二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 藤下 利夫 (FUJISHITA,Toshio) [JP/JP];

(54) Title: PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE DERIVATIVE AND NAD(P)H OXIDASE INHIBITOR CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびそれを含有するNAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤



(1a)

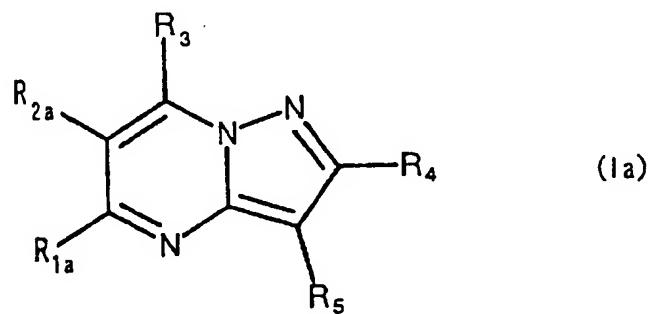
(57) Abstract: A compound represented by the formula (1a) (wherein R<sub>1a</sub>, R<sub>2a</sub>, and R<sub>3</sub> to R<sub>5</sub> are the same as defined in the description), a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof. They are useful in the prevention of or treatments for diseases relating to NAD(P)H.

WO 03/091256 A1

/統葉有/

(57) 要約:

NAD (P) Hに関連する疾患を予防または治療するための、式：



(式中、

R<sub>1</sub>～R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>～R<sub>5</sub>は、本明細書中で定義される)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

## 明細書

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびそれを含有する  
NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤

5

## 技術分野

本発明は医薬、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）等の分野に関する。さらに詳しくはNAD (P) Hに関連する疾患を予防または治療するための、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体および類似体ならびにそれを含有するNAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤に関する。

## 背景技術

好中球や食食細胞等の免疫担当細胞由来の活性酸素種 (Reactive oxygen species; ROS) は侵入した病原体に対し生体防御的に働くだけでなく (Babior, B. M., N. Engl. J. Med., 298, 659-668, 721-725, 1978)、炎症や循環障害時には組織破壊的に働くと考えられている (Weiss, S. J., N. Engl. J. Med., 320, 365-376, 1989)。好中球によるROSの主要な産生源はNAD (P) H oxidaseであることから (Hallett, M. B. ら, Immunology Today, 16, 264-268, 1995)、好中球NAD (P) H oxidaseの阻害は炎症性疾患や循環障害など好中球が関与する疾患で臓器障害を軽減する可能性が示唆されていた (Schmid-Schönbein, G. W. ら, Physiology and pathology of leukocyte adherence, New York,

Oxford University Press, 1995)。

一方、以前から平滑筋細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などの非食食細胞にも NADPHもしくはNADHに依存したスーパーオキシドアニオン ( $O_2^-$ ) の産生能があることが知られており、細胞増殖、透過性亢進、収縮弛緩などの細胞機能と関連する可能性が指摘されていた (Griendling, K. K. ら、Circ. Res., 86, 494-501, 2000)。当初、酵素本体は好中球NAD (P) H oxidaseとほぼ同じ物だと考えられていた。近年になって好中球NAD (P) H oxidaseの膜構成因子である gp91-phox のアイソザイムの遺伝子が次々とクローニングされた。現在では Nox1 から Nox5 まで 5 種類の Nox とペルオキシダーゼ活性も有するアイソザイムとして Duox (dual ox idase) も報告されており、Nox-Duox ファミリーを形成することが明らかとなっており、様々な組織、細胞機能の発現および疾患の発症に関与する可能性が示唆されている (Lambeth, J. D. 、 Curr. Opin. Hematol., 9, 11-17, 2002)。

血管平滑筋細胞、血管内皮細胞のNAD (P) H oxidaseはアンギオテンシンII (Ang II) などの血圧調節ホルモン、サイトカイン、トロンビン、PDGF、インスリン、機械的刺激、高血糖、高脂血症などの多くの刺激によって活性化される事から様々な循環器系疾患への関与が予想されている。自然発症型高血圧ラットモデルあるいはAng II 持続投与などによる高血圧ラットモデルではNAD (P) H oxidaseを介した血管壁での  $O_2^-$  産生の増加が認められ、NAD (P) H oxidaseの阻害によって血圧の上昇が抑制される事が報告されている (Chen, X. ら、Hypertension, 38, 606-611, 2001; Rey, F. E. ら、Circ. Res., 89, 408-414, 2001)。このことは、NAD (P) H oxidase

eが血圧調節に関与する可能性を示唆している。

動脈硬化病変は血管の慢性的な炎症性増殖変化であり、血管壁で產生されるROSが発症進展に重要な役割を果たしている。NAD (P) H oxidaseの細胞質Componentsの一つp47phoxノックアウトマウスでは高コレステロール負荷による動脈硬化病変が抑制される事が報告されている (Stokes, K. Y. ら、Circ. Res., 88, 499-505, 2001; Barry-Lane, P. A. ら、J. Clin. Invest., 108, 1513-1522, 2001)。ROSはバルーン障害後に生じる新生内膜の増殖にも関与し、血管の再狭窄を引き起こす。近年、バルーン障害後の血管壁ではNAD (P) H oxidase活性が上昇することが報告されている (Shi, Y. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21, 739-745, 2001; Szocs, K. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 22, 21-27, 2002)。また、細胞膜Componentsの一つp22phox のC242T遺伝子変異によるNAD (P) H oxidaseの活性低下が冠動脈疾患発症率の低下と相関する事も報告されている (Inoue, N. ら、Circulation, 97, 135-137, 1998; Cai, H. ら、Eur. J. Clin. Invest., 29, 744-748, 1999; Cahilly, C. ら、Circ. Res., 86, 391-395, 2000)。これらの報告は、NAD (P) H oxidaseが動脈硬化および冠動脈疾患の発症進展に関与する可能性を示唆している。

ROSは糖尿病合併症の発症進展にも関与する可能性が指摘されている。高糖刺激または糖化蛋白の刺激によって血管内皮細胞、平滑筋細胞などではNAD (P) H oxidaseを介した酸化ストレスが亢進することが報告されている

(Inoguchi, T. ら、*Diabetes*, 49, 1939-1945, 2000; Hink, U. ら、*Circ. Res.*, 88, E14-E22, 2001; Wautier, M. ら、*Am. J. Physiol.*, 280, E685-E694, 2001)。糖尿病モデルラットでの網膜血管においてNAD (P) H oxidase活性の上昇と網膜血管内皮細胞の障害が相関する事も報告されている (Ellis, E. A. ら、*Free Radic. Biol. Med.*, 24, 111-120, 1998)。

脳卒中などの脳循環障害では組織障害に白血球が関与する事が報告されてきた (Hartl, R. ら、*J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 16, 1108-1119, 1996)。好中球NAD (P) H oxidase活性が欠損したマウスでは脳虚血病変が軽減される事が報告されている (Wilder, C. E. ら、*Stroke*, 28, 2252-2258, 1997)。また、虚血、炎症、 $\beta$ -Amyloid等の刺激はMicroglia細胞のNAD (P) H oxidaseを活性化する事で神経細胞毒性を発揮する可能性も報告されている (Stranger, M. ら、*J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 18, 674-678, 1998; Vianca, V. D. ら、*J. Biol. Chem.*, 274, 15493-15499, 1999; Green, S. P. ら、*J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21, 374-384, 2001)。これらの結果はNAD (P) H oxidaseが脳卒中や神経変性疾患に関与する可能性を示唆している。

NAD (P) H oxidaseによって產生されるROSは細胞増殖および血管新生と関与することから腫瘍の増生との関連も示唆されている (Arnold, R. S. ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 5550-5555, 2001; Arbiser, J. L. ら、*Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA, 99, 715-720, 2002)。

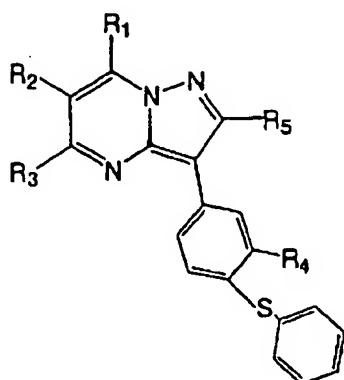
上述した以外に腎臓、胃粘膜細胞、脂肪細胞、軟骨細胞等でもNAD (P) H oxidase活性が報告されており、細胞機能との関連が注目されている。

5 上記の様にNAD (P) H oxidaseは広く、炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等の発症進展に関係する。NAD (P) H oxidase阻害剤によりこれらの疾患は抑制できる可能性がある。

10

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン骨格を有する化合物には、以下のものが公知である。

特開平5-112571は、以下の化合物を開示する：



15

ここで、R<sub>1</sub>：水素、OH；

R<sub>2</sub>：水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、-CONHR<sub>6</sub> (R<sub>6</sub>：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、

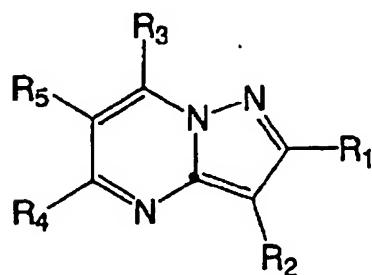
低級アルキル) など

R<sub>3</sub> : 水素、OH、低級アルキルなど

R<sub>5</sub> : 水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルキル；

5 R<sub>4</sub> : 水素、低級アルキル、低級アルコキシである。この化合物は、アンドロゲン作用発現の阻害を阻害し、用途としては、前立腺肥大、女性の多毛、男性型のハゲ、ニキビ等の処置に使用され得ることが開示される。

WO 00/59908 は、以下の化合物を開示する。

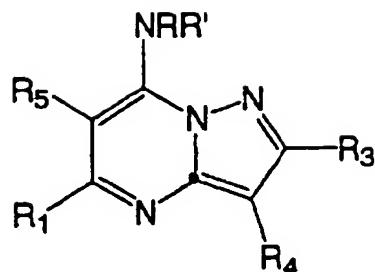


10

ここで、R<sub>3</sub> : (置換)アリール、(置換)ヘテロアルール

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> : 水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、(置換)フェニルである。この化合物は、コルチコトロピン放出因子レセプター拮抗作用を有し、用途としては、精神病、神経病、不安、トラウマストレス、摂食障害、循環器系疾患等が挙げられる。

特開平10-101672は、以下の化合物を開示する。

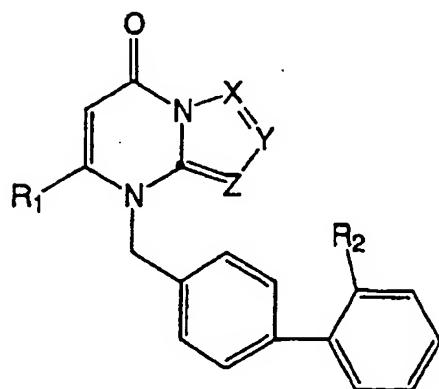


ここで、R<sub>1</sub>：水素、（置換）低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、（置換）フェニル

R<sub>5</sub>：水素、低級アルキルである。この化合物は、アデノシン増強剤として使用

5 される。用途としては、心筋梗塞、脳梗塞の処置が挙げられる。

特開平7-157485は、以下の化合物を開示する。



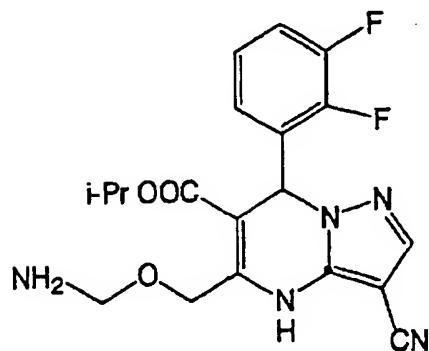
ここで、R<sub>1</sub>：水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア

10 ルコキシ、低級アルキルチオ

X, Y, Z : N, CR<sub>3</sub>である。この化合物は、アンジオテンシンⅡ拮抗剤であ

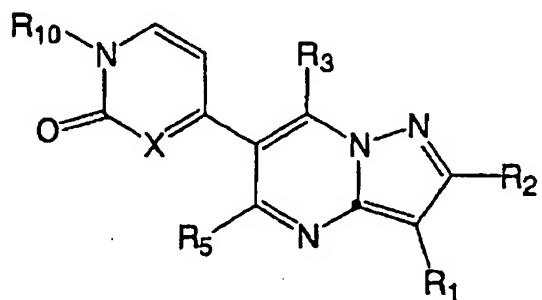
る。用途としては、循環器系疾患、例えば脳卒中の処置に使用される。

EP 0328700A1は、以下の化合物を開示する。



5 この化合物は、用途としては、脳循環器障害の処置が挙げられる。

WO 00/53605は、以下の化合物を開示する。

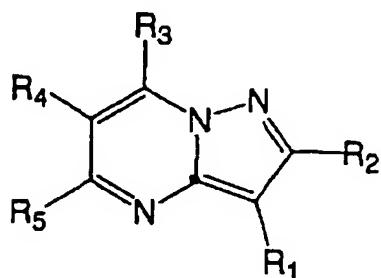


ここで、X: CH, N

10 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>: 水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、  
ヘテロサイクリル；

R<sub>5</sub>：水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、ニトロである。この化合物は、チロシンキナーゼ抑制作用を有する。用途としては、ガン、血管新生、糖尿病合併症、炎症等の処置が挙げられる。

5 WO 98/54093は、以下の化合物を開示する。



ここで、R<sub>1</sub>：水素、（置換）アルキル、シクロアルキル、アリール、（置換）ヘテロサイクリル、ハロ、OH、（置換）ヘテロアリール；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>：水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、

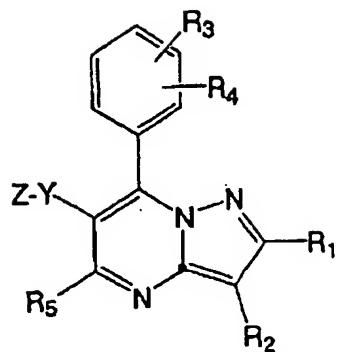
10 ニトロ；

R<sub>4</sub>：水素、（置換）アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、（置換）アルケニル、（置換）アルキニル、（置換）アリール、（置換）ヘテロサイクリル、アルコキシNRR、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、（置換）ヘテロアリール；

R<sub>5</sub>：水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>である。この化

15 合物は、チロシンキナーゼ抑制作用を有する。用途としては、ガン、血管新生、糖尿病合併症、炎症の処置が挙げられる。

特開平4-270285は、以下の化合物を開示する。

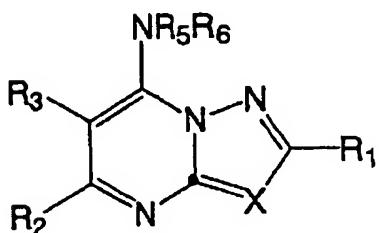


ここで、Yは、低級アルキレン、低級アルケニレン；

Zは、置換アセチル、複素環などである。この化合物は、HMG Co A還元酵素を阻害する。用途としては、高脂血症の処置が挙げられる。

5

WO 00/44754は、以下の化合物を開示する。

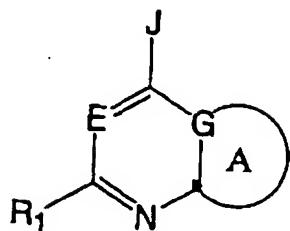


ここで、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>：水素、ハロゲン、（置換）アルキル、（置換）アルケニル、（置換）アリール、（置換）アラルキル、（置換）複素環基、一緒になってアル

10 キレン基

X：N、CR<sub>4</sub>である。この化合物は、脂肪蓄積を抑制する。用途としては、肥満、糖尿病、高血圧の処置が挙げられる。

特開2000-38350は、以下の化合物を開示する。

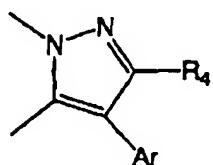


ここで、E : N, CR<sub>9</sub> (R<sub>9</sub> : 水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ)

5 R<sub>1</sub> : 水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル)アミノ、アリール、ヘテロアリール

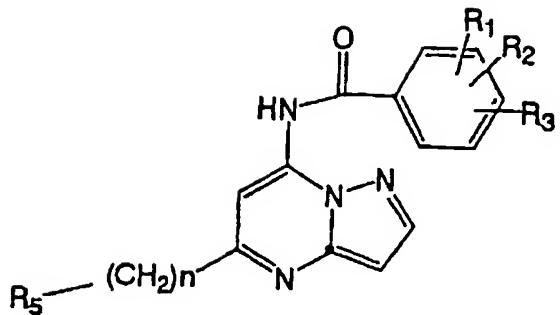
J : NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, OR<sub>10</sub>

G : C, Nである。A環の複素環として、



10 が挙げられる。この化合物は、コルチコトロピン放出因子(CRF)受容体拮抗作用を有する。用途としては、糖尿病の処置が挙げられる。

特開平9-169762は、以下の化合物を開示する。



ここで、R<sub>5</sub>：カルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、（置換）カルバモイル（置換基：低級アルキル、フェニル低級アルキル）；  
 n：1～5である。この化合物の作用は不明である。用途としては、鎮痛、炎症、  
 5 抗菌、血糖降下、ガン等における使用が挙げられる。  
 K h i m. - F a r m. Z h (1995), 29 (4), 37-38は、(2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)コハク酸を開示する。用途としては、糖尿病の処置が挙げられる。

10 (発明が解決しようとする課題)

本発明は、NAD (P) Hオキシダーゼを阻害する新規化合物およびその化合物を含む組成物を提供することを目的とする。本発明はまた、医薬組成物（医薬部外品を含む）、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）組成物のほか、例えば、NAD (P) Hに関連する疾患を診断する診断薬を提供することを目的とする。

15 さらに本発明は、NAD (P) Hオキシダーゼを阻害する新規化合物およびその化合物を含む組成物を提供することにより、炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌

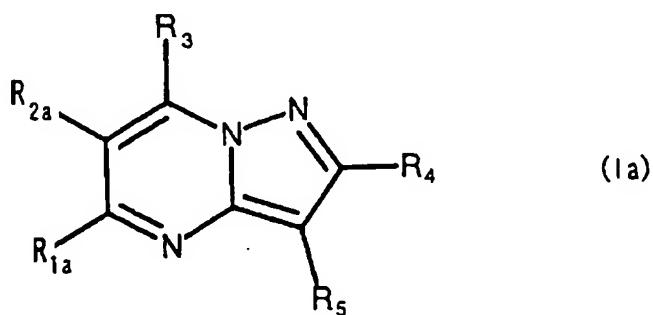
等を治療または予防することを目的とする。

### 発明の要旨

5 以下のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体および類似体が、好中球および血管内のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害作用を有することを見出した。NAD (P) Hオキシダーゼを阻害することにより活性酸素 (ROS、スーパーオキシド) 產生が抑制され、種々の循環障害（例：炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、脳循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等）や胃粘膜障害（例：胃潰瘍）に対する効果を有する。

10 本発明によると、以下の項1)～26)が提供され、上記目的が達成される。

15 1) 式：



(式中、

R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>～R<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていても

よい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、 $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ ～ $R_5$ は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)

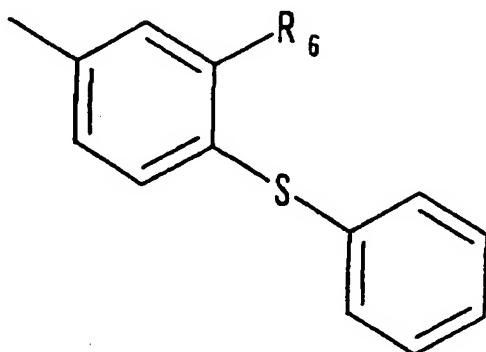
で示される化合物（但し、以下の（1）～（10））：

（1） $R_{1a}$ は、水素、OH、低級アルキル、炭素数が3～8のシクロアルキル、ハロゲン低級アルキル、またはフェニルであり；  
 $R_{2a}$ は、水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ低級アルキル、 $-CONHR_6$ （ $R_6$ ：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、または低級アルキル）、シアノ、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシおよびフェニルチオ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、ベンゾイル基、またはハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選択される基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基であり；

$R_3$ は、水素、またはOHであり；

$R_4$ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、またはハロゲン低級アルキルであり；

$R_5$ は、



5

であり、

$R_6$ は、水素、低級アルキル、または低級アルコキシである、化合物、

(2)  $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、または(置換)フェニルであり；

$R_3$ は、(置換)アリール、または(置換)ヘテロアリールである、化合物、

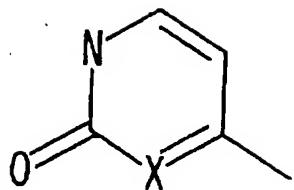
(3)  $R_{1a}$ は、水素、(置換)低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、または(置換)フェニルである化合物；

15  $R_{2a}$ は、水素または低級アルキルであり；

$R_3$ は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

(4)  $R_{1a}$ は、水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、またはニトロであり；

$R_{2a}$ は、



であり、Xは、CH、Nであり、R<sub>2a</sub>の環上の窒素原子は置換されていてもよく；R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、またはヘテロサイクリルである、化合物、

5 (5) R<sub>1a</sub>は、水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、NO<sub>2</sub>、またはNH<sub>2</sub>であり；

R<sub>2a</sub>は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換)アルケニル、(置換)アルキニル、(置換)アリール、(置換)ヘテロサイクリル、アルコキシNRR、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、または(置換)ヘテロアリールであり；

10 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロであり；

R<sub>5</sub>は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換)ヘテロサイクリル、ハロ、OH、または(置換)ヘテロアリール、である化合物、

15 (6) R<sub>2a</sub>は、置換アセチルまたは複素環で置換された低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり；

R<sub>3</sub>は、置換されていてもよいフェニルである、化合物、

(7) R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、(置換)アルキル、(置換)アルケニル、(置換)アリール、(置換)アラルキル、(置換)複素環基、または一緒になってアルキレン基であり；

20 R<sub>3</sub>は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

(8)  $R_{1a}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル)アミノ、アリール、またはヘテロアリールであり；

$R_{2a}$  は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、またはアルコキシであり；

5  $R_3$  は、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアルコキシであり；

$R_5$  は、アリールである、化合物、

(9)  $R_{1a}$  は、置換基としてカルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、および置換カルバモイルからなる群より選択される基で置換された、低級アルキルであり；

$R_{2a}$  は、水素であり；

$R_3$  は、フェニルカルボニルアミノであって、該フェニル基は置換されていてもよく；

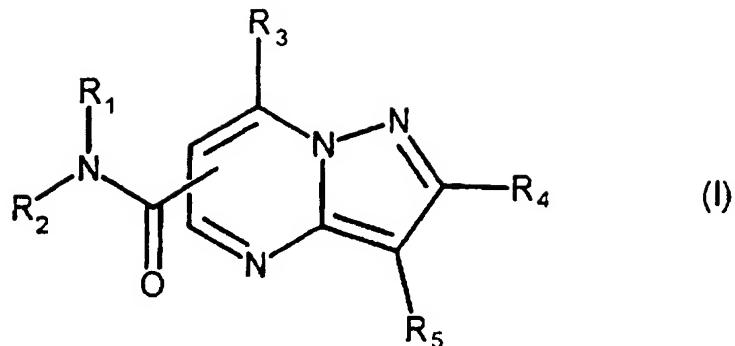
15  $R_4$  および  $R_5$  は、水素である、化合物、

(10) (2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)コハク酸、

(ここで、(1)～(10)に記載される化合物のうち、定義されていない置換基は、任意の置換基を示す)を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20 2)  $R_{1a}$  および  $R_{2a}$  のいずれか一方が水素であり、他方が置換されていてもよいカルバモイルである、項1)に記載の化合物。

3) 式：



(式中、

R<sub>1</sub>は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ

5 R<sub>2</sub>は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

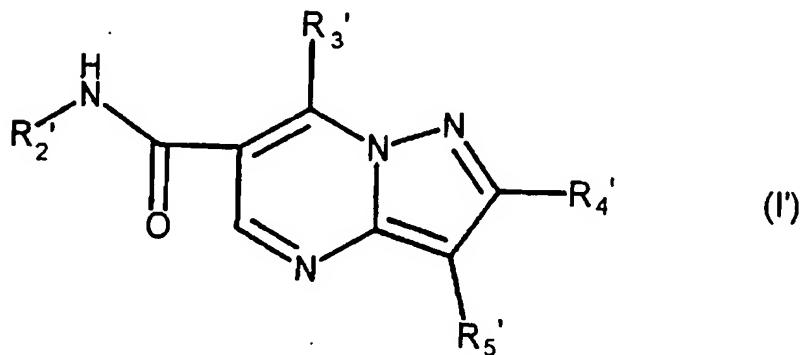
10 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、隣接N原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

15 R<sub>3</sub>は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

R<sub>4</sub>は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

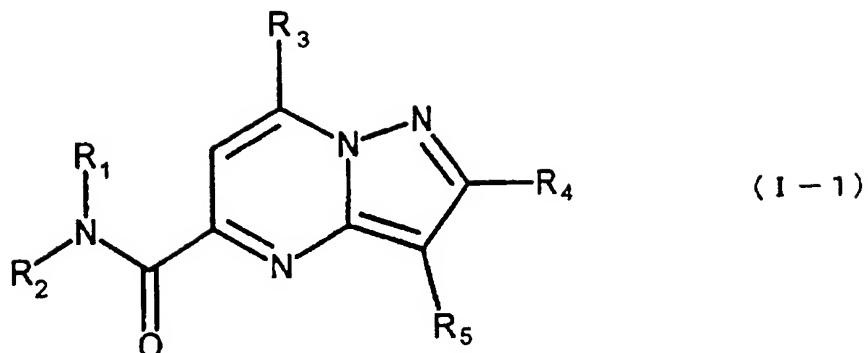
R<sub>5</sub>は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていても

よいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)  
 5 で示される、項1) に記載の化合物  
 (但し、式：



10 (式中、R<sub>2</sub>' は、水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり；R<sub>3</sub>' は、水素またはヒドロキシであり；R<sub>4</sub>' は、水素または低級アルキルであり；R<sub>5</sub>' は、フェニルチオ基を有しさらに低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルであり) で示される化合物を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15 4) 式：



(式中、各置換基は上記と同意義)

で示される、項3)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

5) R<sub>1</sub>が水素であり；R<sub>2</sub>が置換されていてもよいアリールである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

6) R<sub>3</sub>が水素または置換されていてもよいアミノである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

7) R<sub>4</sub>が水素である、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

8) R<sub>5</sub>が置換されていてもよいアリールである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15) R<sub>1</sub>が水素であり；R<sub>2</sub>が置換されていてもよいフェニルであり；R<sub>3</sub>が水素または置換されていてもよいアミノであり；R<sub>4</sub>が水素であり；R<sub>5</sub>が置換されていてもよいフェニルである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10) R<sub>2</sub>の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、置換されていて

もよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ低級アルキルオキシ、複素環基低級アルキルオキシ、アミノ低級キニル、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル複素環基オキシ、シアノ低級アルキル、およびフェニルからなる群から選択される1または2以上である、項9)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

11)  $R_2$ が置換されていてもよい複素環基フェニルである、項10)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

12)  $R_2$ が置換されていてもよいピペラジノフェニル、置換されていてもよいピペリジノフェニル、または置換されていてもよいピロリジノフェニルである、項10)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

13)  $R_5$ の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される1または2以上である、項9)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

14) 項1) ~ 13) のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

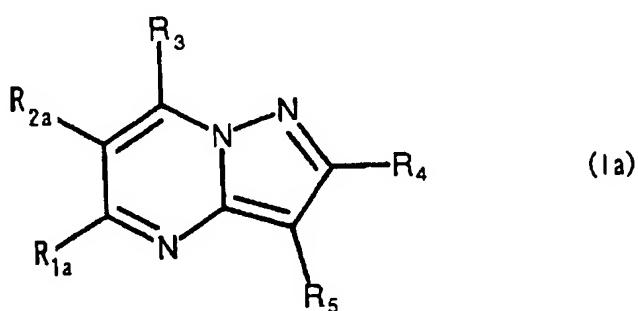
15) 項1) ~ 13) のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

16) 項1) ~ 13) のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD (P) Hに関連する疾患の予防剤または治療剤。

17) 上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項16)に記載の予防剤または治療剤。

18) 上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項16)に記載の予防剤または治療剤。

19) 式:



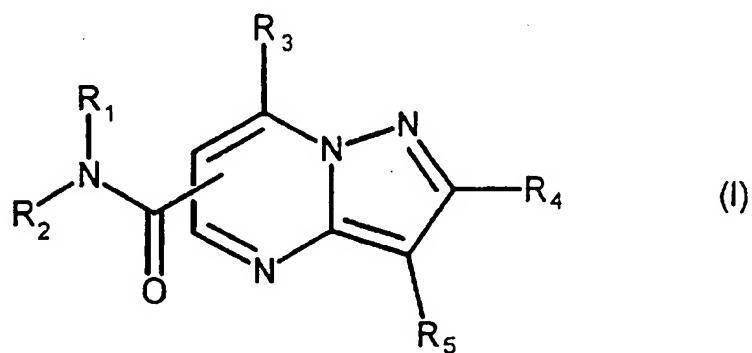
(式中、

R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>～R<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換

スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、 $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ ～ $R_5$ は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)

5 で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤。

20') 式：



(式中、

10  $R_1$  は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ

15  $R_2$  は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は、隣接N原子と一緒になって、置換されていてもよい複素環を

形成してもよく；

$R_3$ は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

$R_4$ は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

5  $R_5$ は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

15 21) ヒトを含む動物に項1)～20)のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、NAD (P) Hに関連する疾患の予防または治療方法。  
22) 上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項21)に記載の方法。

20 23) 上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項21)に記載の方法。  
24) NAD (P) Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための項1)～20)のいずれかに記載の化合物の使用。

25 25) 上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項24)に記載の使用。

26) 上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項24)に記載の使用。

## 発明の詳細な説明

本発明者らは鋭意努力を続けた結果、NAD (P) H阻害作用を有する上記の骨格を有する化合物を見出した。本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる定義で用いられることが理解されるべきである。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」とは、直鎖状または分枝状のC 1からC 20アルキルを包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、n-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、テトラヒドロゲラニル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル、およびn-エイコサニルが挙げられる。好ましくはC 1からC 9アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1からC 6アルキル、特に好ましくはC 1～C 4アルキルが挙げられる。

20

「置換されていてもよいアルキル」における置換基の好ましい具体例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロ、ニトロソ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよ

い一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、およびトリ置換シリル等が挙げられる。

なお、本明細書中で、各種の基が「低級」であるとは、その基中の炭素数が1～10、好ましくは1～8、より好ましくは1～6、特に好ましくは1～4であることをいう。

10

本明細書中、「置換されていてもよいアルキル」におけるアルキル基中の水素を置換する置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。

15

本明細書中、「置換されていてもよいアルケニル」とは、直鎖状または分枝状のC2からC12アルケニルを包含する。これらは二重結合を可能な位置に可能な個数有することができ、それらの二重結合における配置は(E)配置または(Z)配置を取りうるが、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、グラニル、1-デセニル、1-テトラデセニル、1-オクタデセニル、9-オクタデセニル、1-エイコセニル、3,7,11,15-テトラメチル-1-ヘキサデセニル等を包含する。好ましくはC2からC8アルケニルが挙げられる。さらに好ましくはC2からC6アルケニ

ルが挙げられる。この中では特にビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニルが好ましい。本明細書中、「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

5

本明細書中、「置換されていてもよいアルケニル」における置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。

10

本明細書中、「置換されていてもよいアルキニル」とは、直鎖状または分枝状のC2からC12アルキニルを包含する。これらは三重結合を可能な位置に可能な個数有することができるが、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル（プロパルギル）、2-ブチニル、2-ペンテン-4-イニル等の炭素数2ないし20の二重結合を有していてもよいアルキニル基等が挙げられる。好ましくはC2からC8アルキニルが挙げられる。さらに好ましくはC2からC6アルキニルが挙げられる。本明細書中、「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

15

本明細書中、「置換されていてもよいアルキニル」における置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。上記の置換基の中で好ましいのは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシおよびアシル基である。

20

本明細書中、「置換されていてもよいアシル」とは、置換されていてもよいカルボン酸、置換されていてもよいオキシカルボン酸等から由来するアシル基等が挙げられる。具体的には、式



[式中、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す] 等で表わされる基等が挙げられる。好ましくは、式R<sub>6</sub>C(O)ーで表される基である。

5 本明細書中、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>で示される「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「炭化水素基」としては、例えば、非環式基としては直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）等が挙げられ、環式基としては飽和または不飽和の脂環式炭化水素基（シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基等）、アリール基等が挙げ  
10 られる。

本明細書中、「アシル」の好ましい具体例としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の炭素数1ないし6のアルカノイル、ベンゾイル、2, 15 4-ジヒドロキシフェニルカルボニル、2, 4-ジヒドロキシ-3-(3-メチル-2-ブテニル)フェニルカルボニル等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

20 「置換されていてもよいアシル」におけるアシル基中の水素を置換する置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。さらに、「置換されていてもよいアシル」の好ましい例としては、置換されていてもよいアセチル、置換されていてもよいベンゾイル基が挙げられ、ここでベンゾイル基のベンゼン環水素を置換する置換基および置換位置としては、例えば、2-、3-、または4-フルオロ；2-、3-、または4-クロロ；2-、3-、または25 3-、または4-ブロモ；2-、3-、または4-ヨード；2-、3-、または

と称される「アルキル」の場合と同様である。

本明細書中、「置換されていてもよいアルコキシ」としては、例えば、「低級アルコキシ」、「低級アルケニルオキシ」等が挙げられる。

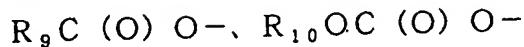
5

本明細書中、「低級アルコキシ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ネオブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ等の炭素数1ないし6のアルコキシが挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

本明細書中、「低級アルケニルオキシ」としては、その低級アルケニルは前記定義と同一であるが、例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-エチル-1-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ等の炭素数2ないし7のアルケニルオキシが挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

本明細書中、「アリールオキシ」とは、具体的には、式  
 $R_aO-$   
25 [式中、 $R_a$ は、「置換されていてもよいアリール」の定義と同一である]等で表わされる基等が挙げられる。例えば、フェノキシ等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ」とは、具体的には、式



5 [式中、 $R_9$ 、および $R_{10}$ は、「置換されていてもよいアシル」の定義と同一である] 等で表わされる基等が挙げられる。例えば、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、複素環カルボニルオキシ等が挙げられる。

10 本明細書中、「アルキルカルボニルオキシ」としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、*t*-ブチルカルボニルオキシ、ペンチルカルボニルオキシ、イソペンチルカルボニルオキシ、ネオペンチルカルボニルオキシ、*t*-ペンチルカルボニルオキシ、*h*-キシリルカルボニルオキシ等の炭素数2ないし7のアルキルカルボニルオキシが挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

15 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル」とは、式



20 [式中、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、

置換されていてもよい複素環基低級アルキル、置換されていてもよいアミノ；またはR<sub>1,1</sub>およびR<sub>1,2</sub>は隣接N原子と一緒にになって置換されていてもよい複素環を形成してもよい】等で表わされる基等が挙げられる。「置換されていてもよいカルバモイル」としては、具体的には、例えば、カルバモイル、N-モノ低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-低級アルコキシカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル、N-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-置換フェニルカルバモイル基等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

上記の「N-モノ低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-イソペンチルカルバモイル、N-ネオペンチルカルバモイル、N-t-ペンチルカルバモイル、N-1-エチルプロピルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

上記の「N, N-ジ低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-プロピルカルバモイル、N-ブチル-N-メチルカルバモイル、N-ブチル-N-エチルカルバモイル、N-ブチル-N-プロピルカルバモイル、N-ブチル-N-イソプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N-エチル-N-ブチルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモ

イル等が挙げられる。

上記の「N-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-エチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-プロピルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソプロピルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-sec-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-t-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ペンチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソペンチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ネオペンチルカルバモイル等の炭素数2~7のN-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル基が挙げられる。

上記の「N-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であり、その全体の炭素数は3ないし13であるN-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル、例えば、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル、N-メトキシ-N-エチルカルバモイル、N-メトキシ-N-プロピルカルバモイル、N-メトキシ-N-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-イソプロピルカルバモイル、N-メトキシ-N-イソブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-sec-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-t-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ペンチルカルバモイル、N-メトキシ-N-イソペンチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ネオペンチルカルバモイル等が挙げられる。

上記の「N-置換フェニルカルバモイル」の置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ等が挙げられ、それらの意味は前記定義と同様であ

るが、「N-置換フェニルカルバモイル」の好ましい具体例としては、例えば、  
(4-メチルフェニル)カルバモイル、(4-エチルフェニル)カルバモイル、  
(4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(4-メトキシフェニル)カルバモ  
イル、(2, 3-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-メトキシフェ  
ニル)カルバモイル、(2, 4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2,  
4-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジヒドロキシフェニル)カル  
バモイル、(2, 6-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4, 6-トリヒ  
ドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)カル  
バモイル、(2, 4-ジメトキシ-6-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2,  
10 6-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(4, 6-ジヒドロ  
キシ-2-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジヒドロキシ-4-メ  
トキシフェニル)カルバモイル、(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)カルバ  
モイル、(2, 3-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2,  
15 4-ジメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-ジヒドロ  
キシ-4-メトキシフェニル)カルバモイル、(3, 4-ジメトキシ-2-ヒド  
ロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジヒドロキシ-3-メトキシフェニ  
ル)カルバモイル、(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)カルバモイル、  
(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)カルバモイル等が挙げられる。

20 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」としては、例えば、アミノ、モノ  
ノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ  
基、低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルア  
ミノ、カルバモイルアミノ、低級アルコキシ低級アルキルアミノ、低級アルキル  
スルホニルアミノ、シクロアルキルアミノ等が挙げられる。「置換されていても  
よい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合  
25 と同様である。該置換基は、アミノのN原子と一緒にになって、複素環を形成して

もよい。

5 上記の「モノ低級アルキルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等の炭素数1ないし6のモノ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

10 上記の「ジ低級アルキルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であり、その全体の炭素数は2ないし20であるジ低級アルキルアミノ、例えば、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、ブチルメチルアミノ、ブチルエチルアミノ、イソブチルメチルアミノ、イソブチルエチルアミノ等が挙げられる。

15 上記の「低級アルキルカルボニルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ、t-ブチルカルボニルアミノ、ペンチルカルボニルアミノ、イソペンチルカルボニルアミノ等の炭素数2ないし7のアルキルカルボニルアミノ基が挙げられる。

20 25 本明細書中、「イミノ」とは、 $CR_{13}-NH- CR_{14}$ 基または $CR_{15}=NH$ 基をいい、ここで、 $R_{13} \sim R_{15}$ は、水素、前記「アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、アルコキシフェニルスルホニル）、アルキルスルホニル、カルバモイル等を意味する。

本明細書中、「置換されていてもよいイミノ」における置換基の例としては、  
ヒドロキシ、アルコキシ、「アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、置換さ  
れていてもよいアリールスルホニル(例えば、アルコキシフェニルスルホニル)、  
5 アルキルスルホニル、カルバモイル等が挙げられる。「置換されていてもよいイ  
ミノ」は、例えば、イミノ、ヒドロキシイミノ(オキシム)、メチルイミノ、エ  
チルイミノ、ジメチルイミノ、ベンジルイミノ、ベンゾイルオキシイミノ、ベン  
ソイルイミノ、アセチルイミノ、プロピオニルイミノ、tert-ブトキシカル  
ボニルイミノ、メチルスルホニルイミノ、4-メトキシフェニルスルホニルイミ  
10 ノ等が挙げられる。特にイミノ、メチルイミノ、ジメチルイミノ、ジエチルイミ  
ノ、アセチルイミノが好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいアミジノ」とは、 $-C(=NH)NH_2$   
基をいい、「置換されていてもよいアミジノ」における置換基は、上述した「置  
15 換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様であり、いずれの窒  
素原子が置換されてもよい。

本明細書中、「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」  
としては、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シ  
20 クロアルカジエニル等が挙げられる。上記のシクロアルキル基の例としては、例  
えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シ  
クロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.  
2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシ  
25 クロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシリ、アダマンチル等の炭素数3ないし20のシクロアル  
キル基等が挙げられる。上記のシクロアルケニル基の例としては、例えば、2-

シクロペンチル-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセ  
ン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等の炭素数4ないし20のシクロ  
アルケニル基等が挙げられる。上記のシクロアルカジエニル基の例としては、例  
えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-  
5 1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等の炭素数4ないし20のシ  
クロアルカジエニル基等が挙げられる。

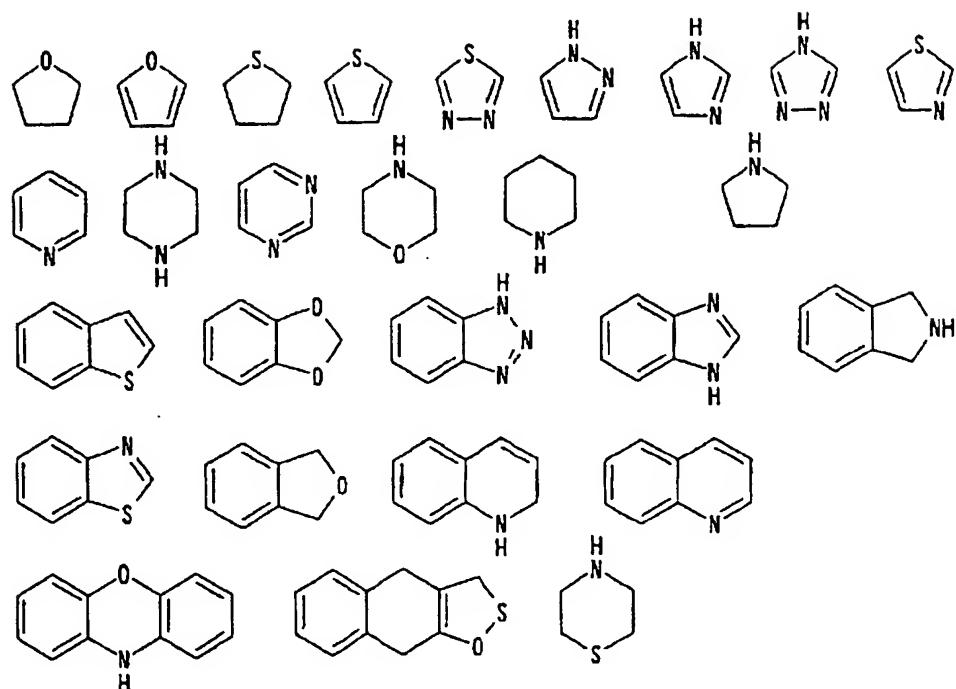
本明細書中、「置換されていてもよいアリール」としては、例えば、フェニル、  
10 インデニル、ナフチル、(1-ナフチル、2-ナフチル等)、アントリル、フェ  
ナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル(9-フルオレニル、1-フルオ  
レニル等)等の炭素数6ないし20のアリール基等が挙げられる。(置換)アリ  
ールとは、非置換アリールと置換アリールの両方を含む。

ここで、「置換されていてもよいフェニル」のベンゼン環の置換基および置換  
15 位置としては、例えば、2-、3-、または4-フルオロ；2-、3-、または  
4-クロロ；2-、3-、または4-ブロモ；2-、3-、または4-ヨード；  
2-、3-、または4-メチル；2, 3-、2, 4-、または2, 5-ジメチル；  
2, 6-、3, 4-、または3, 5-ジメチル；2, 3, 4-、2, 3, 5-、  
2, 3, 6-、2, 4, 5-、2, 4, 6-、または3, 4, 5-トリメチル；  
20 2-、3-、または4-エチル；2-、3-、または4-プロピル；2-、3-、  
または4-トリフルオロメチル；2-、3-、または4-メトキシ；2, 3-、  
2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4-、または3, 5-ジメトキシ；2, 3,  
4-、2, 3, 5-、2, 3, 6-、2, 4, 5-、2, 4, 6-、または3,  
4, 5-トリメトキシ；2-、3-、または4-エトキシ；2-、3-、または  
25 4-プロポキシ；2-、3-、または4-トリフルオロメトキシ；2-、3-、  
または4-シアノ；2-、3-、または4-ニトロ；ならびにこれらの置換基お

および置換位置の任意の可能な組み合わせが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」の複素環基とは、環系を構成する原子として酸素、硫黄、窒素の少なくとも1個のヘテロ原子を含有する複素環基を意味し、例えば、芳香族単環式複素環基、2環性または3環性の芳香族縮合複素環基または非芳香族単環式複素環基等が挙げられる。その単環式複素環基の具体例としては、例えば、フリル、チエニル、ピロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル等が挙げられる。また、その2環性または3環性の芳香族縮合複素環基の具体例としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリ

ダジニル等が挙げられる。好ましい複素環基としては以下、



から水素原子が一個消失したものが例示される。ここで、水素の欠失位置は、化学的に可能な任意の位置であり得、芳香環上であってもよく、非芳香族環上であってもよい。より好ましくは、5～7員のN原子含有非芳香族環であり、例えば、ピペラジニル、ピペリジニル、またはピロリジニルである。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環オキシ」とは、具体的には、式  
R<sub>16</sub>O-  
[式中、R<sub>16</sub>は置換されていてもよい複素環基を示す] 等で表わされる基等が挙  
げられる。

上記の「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい複素環基」の置換基の好ましい例としては、例えば、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、ハロゲン、  
5 ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロ、ニトロソ、  
10 メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシリル、およびトリ置換シリル等が挙げられる。置換基があるとすれば、その数は1個～3個、好ましくは1個である。置換基の位置は特に限定されない。上記の置換基の中で好ましいのは、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、またはヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルキルカルボニル基で置換された低級アルキルである。

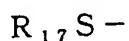
20 上記の「低級アルキルカルボニル」の好ましい例としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の炭素数2ないし6のアルカノイル基が挙げられる。

25 上記の「低級アルコキシカルボニル」の好ましい例としては、その低級アルコキシは前記定義と同一であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボ

ニル、n-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル等の炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

それ以外の置換基の意味するところは、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基の用語として述べた通りである。

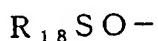
本明細書中、「置換されていてもよい一置換チオ」とは、具体的には、式



[式中、 $R_{17}$ は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。「一置換チオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ネオブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の炭素数1ないし6の一置換チオ基が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい一置換チオオキシ」とは、具体的には、

式

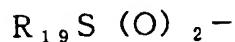


[式中、 $R_{18}$ は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。

20

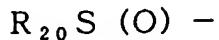
本明細書中、「置換されていてもよい一置換スルホン酸」とは、具体的には、

式



[式中、 $R_{19}$ は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。

「置換されていてもよい一置換スルフィン酸」とは、具体的には、式



[式中、 $R_{20}$ は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す] 等で表わされる基等が挙げられる。

5

本明細書中、 $R_{17} \sim R_{20}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「炭化水素基」としては、例えば、非環式基としては直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）等が挙げられ、環式基としては飽和または不飽和の脂環式炭化水素基（シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基等）、アリール基等が挙げられる。

10

上記の「炭化水素基」のアルキル、アルケニル、アルキニル基の例としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

15

上記の「炭化水素基」のシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基の例としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基において例示したものと同様のものが挙げられる。

20

上記の「炭化水素基」のアリール基の例としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、（1-ナフチル、2-ナフチル等）、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル（9-フルオレニル、1-フルオレニル等）等の炭素数6ないし20のアリール基等が挙げられる。

25

上記の「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「複素環

「基」とは、環系を構成する原子として酸素、硫黄、窒素の少なくとも1個のヘテロ原子を含有する複素環基を意味し、好ましくは芳香族複素環基であり、例えば、芳香族単環式複素環基、2環性または3環性の芳香族縮合複素環基等が挙げられる。その単環式複素環基の具体例としては、例えば、フリル、チエニル、ピロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリル等が挙げられる。また、その2環性または3環性の芳香族縮合複素環基の具体例としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリダジニル等が挙げられる。この中では、環系原子として酸素原子のみを含有する複素環基、例えば、フリル、ベンゾ[b]フリル、2H-ピラン-3-イル、イソベンゾフラン、2H-クロメン-3-イル、キサンテニル、クロマニル、イソクロマニル、2H-フロ[3,

2-b] ピラン、シクロペンタ [b] ピラン、2H-ベンゾピラニル等がより好ましい。

上記の「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」の置換基としては、  
5 「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基である「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよいアリール」および「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

10 「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の好ましい具体例としては、下記の特に好ましい具体例に加えて、例えば、イソペンテニル、2-ヒドロキシ-3-メチルーブチル、3-ヒドロキシ-2-フェニルプロピル、3-(2, 4-ジヒドロキシフェニルカルボニル) ブチル、2-メトキシ-3-メチルーブチル、3-メトキシ-2-フェニルプロピル、2-(2-ブテニルオキシ)-3-メチルーブチル、3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピル、3-(2, 4-ジメトキシフェニルカルボニル) ブチル、2-ヒドロキシーブチル、2-ヒドロキシ-3-メチルーペンチル、2-メトキシーブチル、2-メトキシ-3-メチルーペンチル等が挙げられる。

15 「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の特に好ましい具体例としては、  
20 例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、n-ペニチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、3-メチルブチル、4-メチルペニチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、テトラヒドロゲラニル、n-デシル、n-ペンタデシル、トリフルオロメチル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペニチル、2-ペニチル、4-ペニチル、ゲラニル、2-プロピニル(プロパルギル)、2-ブチニル等が挙げ  
25

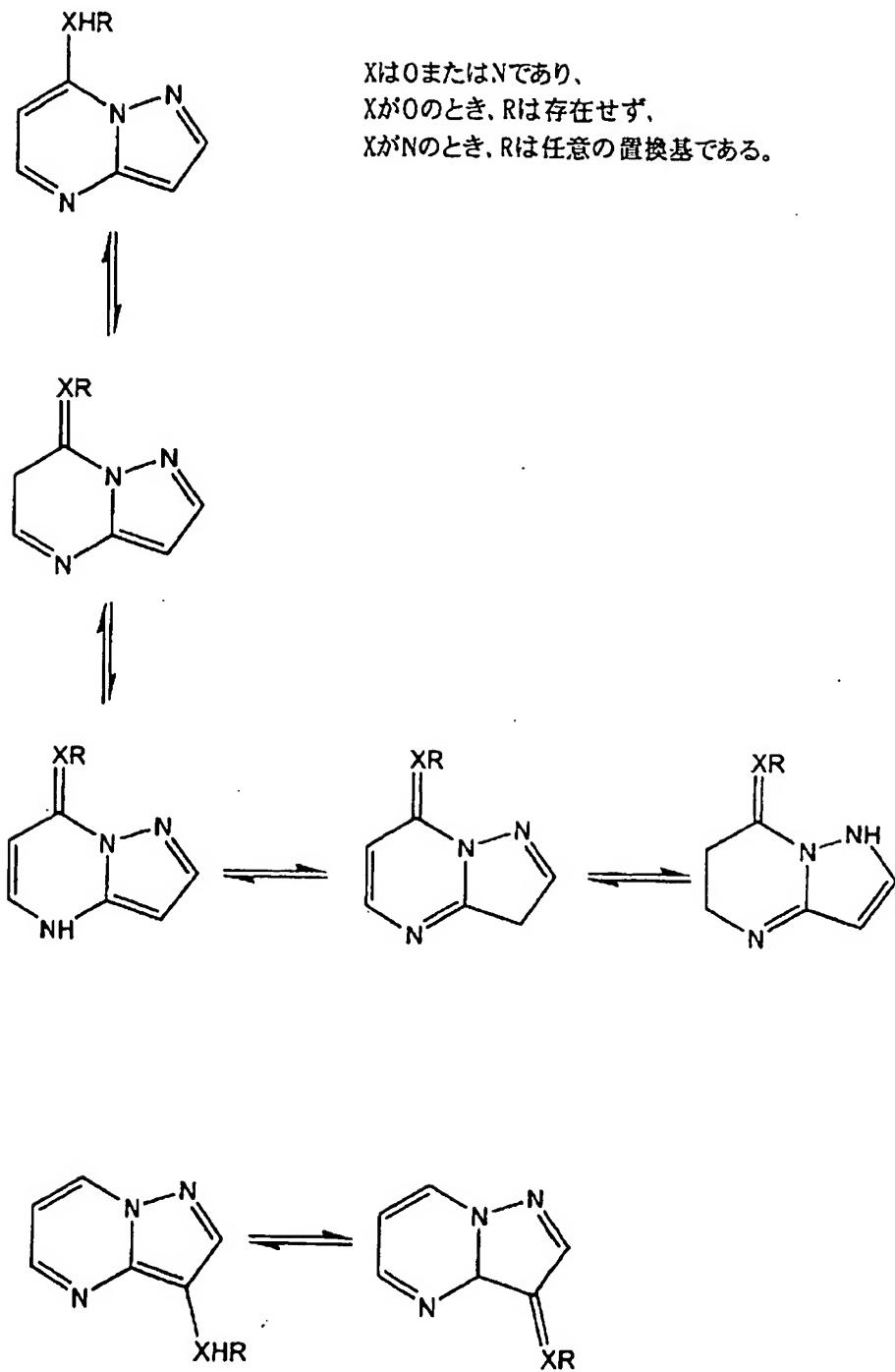
られる。

5 本明細書中、「記号（\*）」とは不齊炭素の存在を示し、立体異性体であるR  
立体、S体またはその混合物のいずれかを示す。本発明の化合物には、各種の立体  
異性体が存在し得るが、そのいずれもが本発明の化合物に含まれる。また、幾何  
10 異性体が存在する場合には、シスまたはトランスのいずれであってもよい。

15 本明細書中、Hは水素、OHはヒドロキシ、Meはメチル、Etはエチル、i  
-Prはイソプロピル、TBSは、tert-ブチルジメチルシリル、SEMは、  
20 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルを示す。Bz1は、ベンジル、Meは、  
メチル、Phはフェニル、MOMは、メトキシメチル、TMSはトリメチルシリ  
ル、prenylは、プレニル基(すなわち、3-メチル-2-ブテニル基)、  
prenyloxyはプレニルオキシ、「OC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-c」は、シクロヘキシリ  
オキシ、「OC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-n」は、直鎖のヘキシリオキシ、Tsは、p-トルエン  
15 スルホニル、TBDPSは、tert-ブチルジフェニルシリル、Bu'は、t  
ertert-ブチル、'Prは、イソプロピル、picolyl oxyは、ピコリル  
オキシを示す。また、「( )<sub>2</sub>」は、二置換であることを示す。(置換)アル  
キル、(置換)アリールなどにおける(置換)は、その官能基が置換されている  
ものと非置換のものの両方を示すために使用される。

20

本発明の置換基に $\alpha$ 水素を有する化合物は、以下のような互変異性体を有する。



これらの互変異性体も本発明に含まれる。

本発明化合物 (I a) は好ましくは化合物 (I) であり、より好ましくは化合物 (I-1) である。化合物 (I a) において、R<sub>1</sub>a は好ましくは置換されていてもよいカルバモイルであり、より好ましくは-CO NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> である。R<sub>2</sub>a は好ましくは水素である。

化合物 (I a) において、R<sub>1</sub>a、R<sub>2</sub>a、R<sub>3</sub>～R<sub>5</sub> が、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成する場合、該環は、前記の置換されていてもよい複素環や、置換されていてもよい炭化水素環を包含し、5～7員環が好ましい。

10

本発明の1つの実施形態は、上記式 (I) で示した場合、R<sub>1</sub> が水素であり；R<sub>2</sub> が置換されてもよいアリールであり；R<sub>3</sub> が水素または置換されてもよいアミノであり；R<sub>4</sub> が水素であり；R<sub>5</sub> が置換されてもよいアリールである、化合物である。

15

本発明の好ましい実施形態は、上記式 (I) で示した場合、R<sub>1</sub> が水素であり；R<sub>2</sub> が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノおよびフェニルからなる群から選択される1または2以上の置換基で置換されていてもよいアリールであり；R<sub>3</sub> が水素または置換されていてもよいアミノであり；R<sub>4</sub> が水素であり；R<sub>5</sub> が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルオキシ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されていてもよいア

リールである、化合物である。

本発明のさらに好ましい実施形態は、上記式（I）で示した場合、R<sub>1</sub>が水素であり；R<sub>2</sub>が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノおよびフェニルからなる群から選択される1または2以上の置換基で置換されたフェニルであり；R<sub>3</sub>が水素または置換されていてもよいアミノであり；R<sub>4</sub>が水素であり；R<sub>5</sub>が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されたフェニルである、化合物である。

上記実施形態において、R<sub>2</sub>は好ましくは、置換されていてもよい複素環基で置換されたフェニル、より好ましくは置換されていてもよい5～7員N原子含有非芳香族複素環基（例：ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ）で置換されたフェニルである。この場合、「置換されていてもよい」の置換基は、複素環上および／またはフェニル上の任意の位置に存在し得る。R<sub>3</sub>における置換されていてもよいアミノにおける置換基は、好ましくはヘテロ原子が介在してもよい低級アルキレン（例：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-）、モノまたはジ低級アルキル、置換されていてもよいフェニル（置換基：ハロゲン等）等である。

本発明のなおさらに好ましい実施形態は、上記式（I）で示した場合、R<sub>1</sub>が水素であり；R<sub>2</sub>が置換されていてもよい2-、3-および4-ピペラジノフェ

ニル、置換されていてもよい2-、3-、および4-ピロリジノフェニルならびに置換されていてもよい2-、3-および4-ピペリジノフェニルからなる群から選択され；R<sub>3</sub>が水素であり；R<sub>4</sub>が水素であり；R<sub>5</sub>が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルオキシ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されたフェニルである、化合物である。

10

本発明の目的化合物の「塩」としては、製薬上許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ塩とのなどが挙げられる。無機塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、過塩素酸、ヨウ化水素酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

本発明の化合物が1またはそれ以上のキラル中心を有する場合は、光学活性体として存在し得る。同様に、該化合物がアルケニルまたはアルケニレンを含む場合は、シスおよびトランス異性体の可能性が存在する。R-およびS-異性体、5 シスおよびトランス異性体の混合物やラセミ混合物を含むR-およびS-異性体の混合物は、本発明の範囲に包含される。不斉炭素原子はアルキル基のような、置換基にも存在し得る。このような異性体はすべて、それらの混合物と同様に本発明に包含される。特定の立体異性体が所望である場合は、あらかじめ分割した不斉中心を有する出発物質を、立体特異的反応に付する当業者には公知の方法により製造するか、または立体異性体の混合物を製造してから公知の方法により分割する方法により製造する。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有するNAD (P) H オキシダーゼ阻害活性を有する化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは15 生理学的条件下でインピボにおいて薬学的に活性な化合物となる化合物である。該化合物の誘導体は、酸誘導体または塩基誘導体の両者において活性を有するが、酸誘導体が哺乳類生物における溶解性、組織結合性、放出制御において有利である (Bungard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。例えば、20 もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミドのような酸性誘導体を含むプロドラッグは当業者にはよく知られている。該化合物が有している酸性基から誘導される単純な脂肪族のまたは25 芳香族のエステルは好ましいプロドラッグである。さらに好ましくは、酸性基のC1-C6アルキルエステル (例えば、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエ

ステル、tert-ブチルエステル)、モルホリノエチルエステル、およびN, N-ジエチルグリコールアミドエステルである。メチルエステルであるプロドラッグは、例えば、一般式(Ia)で表わされる化合物のナトリウム塩とヨウ化メチル(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. 28, 956-6として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。エチルエステルであるプロドラッグは、例えば、一般式(Ia)で表わされる化合物のナトリウム塩とヨウ化エチル(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. I-778-0として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。N, N-ジエチルグリコールアミドエステルであるプロドラッグは、一般式(Ia)で表わされる化合物のナトリウム塩と2-クロロ-N, N-ジエチルアセトアミド(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. 25, 099-6として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。モルホリノエチルエステルであるプロドラッグは、一般式(Ia)で表わされる化合物のナトリウム塩と4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. C4, 220-3として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルのような二重エステル型プロドラッグを製造することもできる。

25 本明細書中、「製薬上許容される」なる用語は、製剤中の他の成分と適合し、受容者にとって有害ではないことを意味する。

本発明の目的化合物の「溶媒和物」としては、水和物やアルコール和物が例示され、水和物が好ましく、また、含水塩も含まれ、具体的には、一水和物、二水和物、六水和物等が挙げられる。

5

組成物としては、医薬組成物（医薬部外品を含む）、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）組成物等が挙げられる。すなわち、人や動物におけるNAD（P）H阻害剤として、または、NAD（P）Hに関連する疾患を診断する診断薬としても有用である。

10

本発明の組成物を用いて処置され得る疾患には、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患（例えば、冠動脈疾患）、脳循環障害（例えば、脳浮腫、脳梗塞）、動脈硬化症（例えば、アテローム性動脈硬化症）、糖尿病合併症、高血圧症、増殖関連疾患等が挙げられる。

15

以下に本発明の医薬組成物の一般的な調製法を示す。

20

本発明の化合物は、薬理学的に許容された担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、座剤等の固形製剤、またはシロップ剤、注射剤、懸濁剤、溶液剤、スプレー剤等の液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。薬理学的に許容される担体としては、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、崩壊阻害剤、吸収促進剤、吸着剤、保湿剤、溶解補助剤、安定化剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じ、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることができる。又、本発明の組成物には本発明以外のNAD（P）H阻害を有する物質を配合することも可能である。非経口の投与経路と

しては、静脈内注射、筋肉内注射、経鼻、直腸、腔および経皮等が挙げられる。

5 固形製剤における賦形剤としては、例えば、グルコース、ラクトース、スクロース、D-マンニトール、結晶セルロース、デンプン、炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、カオリンおよび尿素等が挙げられる。

10 固形製剤における滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ホウ酸末、コロイド状ケイ酸、タルクおよびポリエチレングリコール等が挙げられる。

15 固形製剤における結合剤としては、例えば、水、エタノール、プロパンノール、白糖、D-マンニトール、結晶セルロース、デキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン溶液、ゼラチン溶液、ポリビニルビロリドン、リン酸カルシウム、リン酸カリウム、およびシェラック等が挙げられる。

20 固形製剤における崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カンテン末、ラミナラン末、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプン、ステアリン酸モノグリセリド、ラクトースおよび纖維素グリコール酸カルシウム等が挙げられる。

25 固形製剤における崩壊阻害剤の好適な例としては、水素添加油、白糖、ステアリン、カカオ脂および硬化油等が挙げられる。

固体製剤における吸収促進剤としては、例えば、第4級アンモニウム塩基類およびラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。

5 固形製剤における吸着剤としては、例えば、デンプン、ラクトース、カオリン、ペントナイトおよびコロイド状ケイ酸等が挙げられる。

固体製剤における保湿剤としては、例えば、グリセリン、デンプン等が挙げられる。

10 固形製剤における溶解補助剤としては、例えば、アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等が挙げられる。

15 固形製剤における安定化剤としては、例えば、ヒト血清アルブミン、ラクトース等が挙げられる。

20 固形製剤として錠剤、丸剤等を調製する際には、必要により胃溶性または腸溶性物質（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）のフィルムで被覆していくてもよい。錠剤には、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。座剤の形態に成形する際には、上記に列挙した添加物以外に、例えば、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、半合成グリセライド等を添加することができる。

25 液状製剤における溶剤の好適な例としては、注射用水、アルコール、プロピレ

ングリコール、マクロゴール、ゴマ油およびトウモロコシ油等が挙げられる。

5 液状製剤における溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、  
プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、ト  
リスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウムお  
よびクエン酸ナトリウム等が挙げられる。

10 液状製剤における懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールア  
ミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化  
ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面  
活性剤、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、カルボキシメ  
チルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、  
ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピ  
ルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

15 15 液状製剤における等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、  
D-マンニトール等が挙げられる。

20 液状製剤における緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩およ  
びクエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

液状製剤における無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコール、塩化ベ  
ンザルコニウムおよび塩酸プロカイン等が挙げられる。

25 液状製剤における防腐剤の好適な例としては、バラオキシ安息香酸エステル類、  
クロロブタノール、ベンジルアルコール、2-フェニルエチルアルコール、デヒ

ドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

液状製剤における抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールおよびシスティン等が挙げられる。

5

注射剤として調製する際には、液剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましい。通常、これらは、バクテリア保留フィルター等を用いるろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化する。さらにこれらの処理後、凍結乾燥等の方法により固体物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤  
10 (塩酸リドカイン水溶液、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノールまたはこれらの混合溶液等) を添加してもよい。

さらに、必要ならば、医薬組成物は、着色料、保存剤、香料、矯味矯臭剤、甘味料等、ならびに他の薬剤を含んでいてもよい。

15

本明細書中、「投与する」とは、本発明の化合物またはそれを含む医薬組成物を、単独で、または他の治療剤と組み合わせて投与することを意味する。組み合わせは、例えば、混合物として同時に、別々であるが同時にもしくは並行して；または逐次的にかのいずれかで投与され得る。これは、組み合わされた薬剤が、  
20 治療混合物としてともに投与される提示を含み、そして組み合わせた薬剤が、別々であるが同時に（例えば、同じ個体へ別々の静脈ラインを通じての場合）投与される手順もまた含む。「組み合わせ」投与は、第1に与えられ、続いて第2に与えられる化合物または薬剤のうちの1つを別々に投与することをさらに含む。

25

本明細書中、「NAD (P) Hに関連する疾患の兆候が見られる前にNAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤を投与する」とは、例えば、上述したようなNAD (P)

Hに関連する疾患の状態または兆候が医師の診断により確認されるか、または各患者が自覚する時点よりも前に、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤を上記のように投与することを意味する。

5 本明細書中、「高血圧」とは、加速性高血圧、副腎性高血圧、良性高血圧、境界型高血圧、本態性高血圧、ゴールドブラッド高血圧、特発性高血圧、動搖性高血圧、悪性高血圧、蒼白性高血圧、門脈圧亢進、分娩後高血圧、原発性高血圧、  
10 肺高血圧、腎性高血圧、腎血管性高血圧、二次性高血圧、もしくは全身性静脈性高血圧、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

15 本明細書中、「糖尿病性合併症」とは、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパシー、もしくは糖尿病性網膜症、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

20 本明細書中、「動脈硬化」とは、冠動脈硬化、肥厚性動脈硬化、高血圧性動脈硬化、動脈中膜硬化、メンケベルク動脈硬化、結節性動脈硬化、閉塞性動脈硬化、末梢性動脈硬化、もしくは老年性動脈硬化、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

25 本明細書中、「冠動脈疾患」とは、狭心症、冠動脈瘤、冠動脈硬化、冠動脈血栓症、冠動脈血管痙攣、心筋梗塞、もしくは心筋気絶、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療

上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「脳卒中」とは、高血圧性脳内出血、脳梗塞、一過性虚血発作、もしくはクモ膜下出血、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。  
5

本明細書中、「虚血性疾患」とは、心筋梗塞、もしくは発作、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。  
10

本明細書中、「神経変性障害」とは、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性、脳腫瘍、もしくは以前に関連した疾患、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。  
15

本明細書中、「肺循環障害」とは、肺動脈血栓、塞栓症、肺水腫、肺高血圧症、もしくは慢性肺性心、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。  
20

本明細書中、「腎炎」とは、免疫複合体性糸球体腎炎、糸球体腎炎、免疫関連糸球体腎炎（例えば、増殖性糸球体腎炎）、慢性糸球体腎炎、もしくは増殖性糸球体腎炎、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要  
25

とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「関節炎」とは、急性リウマチ性関節炎、慢性関節リウマチ、クラミジア関節炎、慢性吸収性関節炎、乳び関節炎、腸疾患に基づく関節炎、フィラリア性関節炎、淋病性関節炎、通風性関節炎、血友病性関節炎、肥厚性関節炎、  
5 若年性関節炎、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、新生子ウマの関節炎、結節性  
関節炎、アルカプトン尿性関節炎、乾癬性関節炎、もしくは化膿性関節炎、または  
はN A D (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わ  
される化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾  
10 患をいう。

本明細書中、「炎症性疾患」とは、炎症性腸疾患、敗血症、敗血症ショック、  
成人呼吸窮迫症候群、肺炎、トラウマにより引き起こされるショック、気管支  
喘息、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、慢性関節リウマチ、動脈硬化症、脳内  
15 出血、脳梗塞、心不全、心筋梗塞症、乾癬、囊胞性纖維症、脳卒中、急性気管支  
炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、慢性細気管支炎、変形性関節症、痛風、脊  
髓炎、強直性脊椎炎、ロイター症候群、乾癬関節症、脊椎炎、年少者関節症また  
は年少者強直性脊椎炎、反応性関節症、感染性関節炎または感染後の関節炎、淋  
19 菌性関節炎、結核性関節症、ウイルス性関節炎、菌による関節炎、梅毒性関節炎、  
ライム病、「脈管炎症候群」により引き起こされる関節炎、結節性多発動脈炎、  
過敏症脈管炎、L u e g e n e c 肉芽腫症、多発性筋痛リウマチ、関節細胞リウ  
マチ、カルシウム結晶沈殿関節症、偽通風、非関節性リウマチ、滑液囊炎、腱滑  
膜炎、上顆炎（テニス肘）、手根管症候群、繰り返し使用による障害（タイピン  
23 グ）、関節炎の混合形態、神経障害性関節症疾患、出血性関節症、血管性紫斑病、  
肥厚性骨関節症、多中心性網組織球症、特定の疾患により引き起こされる関節炎、  
25 血色素沈着症、鎌状赤血球病および他のヘモグロビン異常症、高リポ蛋白血症、

低 $\gamma$ -グロブリン血症、上皮小体機能亢進症、末端肥大症、家族性地中海熱、Behc $t$ 病、全身性自己免疫疾患紅斑狼瘡、もしくは再発性多発性軟骨炎のような疾患、またはNAD(P)Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式(Ia)で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「癌」とは、癌腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、骨膜腫、中皮腫、ユーディング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌腫、  
10 脾臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、囊胞腺癌、髓様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝細胞癌腫、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、頸部癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、もしくは上皮癌）、またはNAD(P)Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式(Ia)で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

様々な送達系が公知であり、そして本発明の化合物を投与するために用いられる得る（例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルなど）。導入方法としては、皮内、筋内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、および経口経路が挙げられるがそれらに限定されない。化合物または組成物は、任意の好都合な経路により（例えば、注入またはボーラス注射により、上皮または粘膜内層（例えば、口腔粘膜、直腸粘膜および腸粘膜など）を通しての吸収により）投与され得、そして他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与され得る。投与は、全身的または局所的であり得る。さらに、本発明の薬学的化合物または組成物を、任意の適切な経路（脳室内注射および髄腔内注射を含む；脳室内注射は、例えば、Ommayaリザーバのようなリザーバに取り付けられた脳室内カテーテルにより容易に

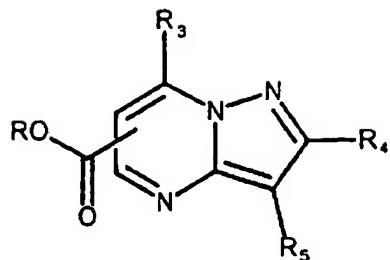
され得る)により中枢神経系に導入することが望まれ得る。例えば、吸入器または噴霧器の使用、およびエアロゾル化剤を用いた処方により、肺投与もまた使用され得る。

5 本発明の化合物の投与量は、被験体の年齢、体重、症状または投与方法などに  
より異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり、経口投与の場合、0.  
01mg～10gであり、好ましくは、0.1mg～1g、1mg～100mg、  
0.1mg～10mgなどであり得る。非経口投与の場合、0.01mg～1g  
であり、好ましくは、0.01mg～100mg、0.1mg～100mg、1  
10 mg～100mg、0.1mg～10mgなどであり得る。

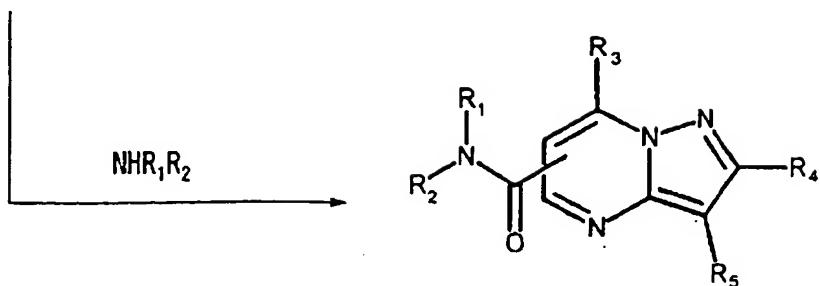
(発明を実施するための最良の形態)

本発明で用いられる化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、それ  
自体公知の方法により容易に製造することができる。該方法の具体例として、例  
15 えば以下の製造方法またはそれに準じる方法が挙げられる。化合物(Ia)の製  
法として、化合物(I)の製法を例示する。

式(I)に含まれる本発明の化合物は、以下の化合物Aと、任意の適切なアミ  
ンから合成され得る：



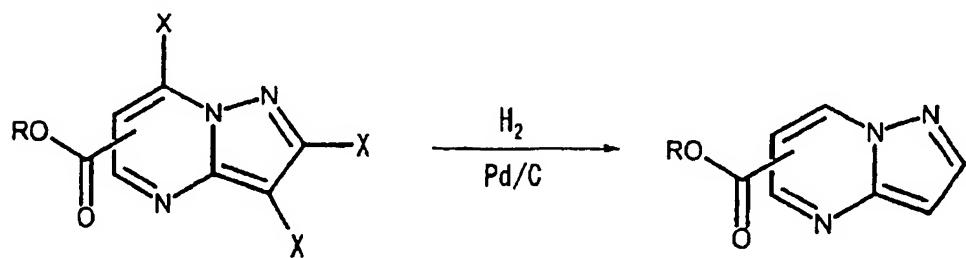
化合物A



当該反応は、当業者に周知のアミド化反応の条件に準じて行えばよい。

化合物Aの置換基R<sub>3</sub>～R<sub>5</sub>は、好ましくはハロゲン置換基等から誘導され得る。

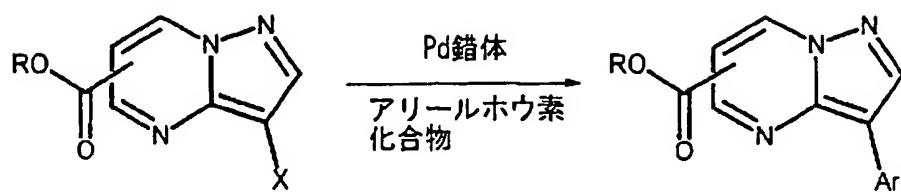
例えば、ハロゲン置換基を水素原子に置換するには、例えば、以下の反応式（I）



5

に示されるように、Pd/CおよびH<sub>2</sub>等の反応条件でおこなえばよい。

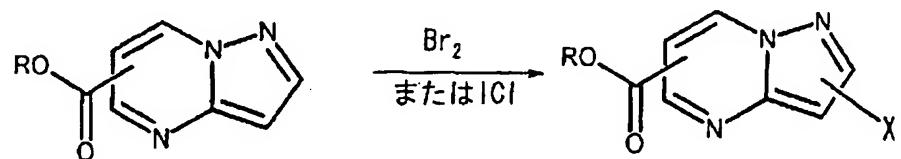
ハロゲン置換基をアリールに置換するには、例えば、以下の反応式（II）



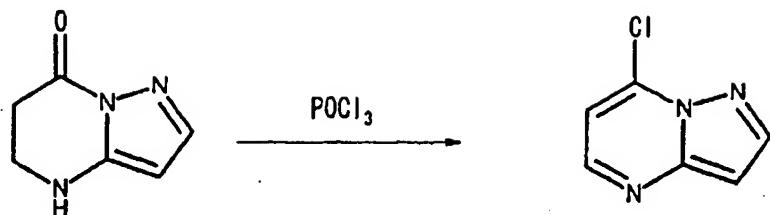
に示されるように、Pd錯体およびアリールホウ酸化合物を用いて、いわゆる Suzuki反応に準じておこなえばよい。

5 また例えば、化合物番号A-253のようなアルキニル基を導入する場合には、  
Pd錯体およびアセチレン化合物を用いて、いわゆる Sonogashira 反  
応に準じておこなえばよい。

10 芳香族環上にハロゲンを置換する方法もまた、周知である。例えば、臭素または  
一塩化ヨウ素などにより、芳香族環上の水素原子は容易にハロゲン化され得る。

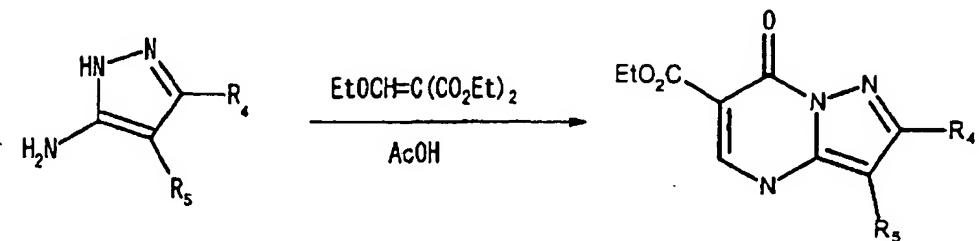


環骨格上のケトンを、ハロゲン化する方法も当業者に周知の方法に準じて行え  
ばよい。



本発明の式 (I) の化合物のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環骨格を合成する方法は、公知である。例えば、Novinson, T. ; Robins, R. K. ; Matthews, T. R., J. Med. Chem. 1977, 20 (2), 298-299、およびAnn. Chim. (Rome), 1970, 60, 225, Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 227を参照のこと。

以下の反応式 (IV)



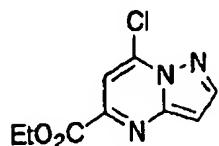
10 に示されるように、ピラゾール環とエトキシメチレンマロネートとの反応、さらに、生じたケトンのハロゲン化により、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環骨格を合成することもできる。

15 以上のように、本発明について、その詳細を種々の形態で記載したが、本明細書における具体的な実施形態および実施例は、単なる例示であって、本発明の範囲は、例示される特定の実施形態または実施例には決して限定されないことが理解される。

## 実施例

## (実施例1)

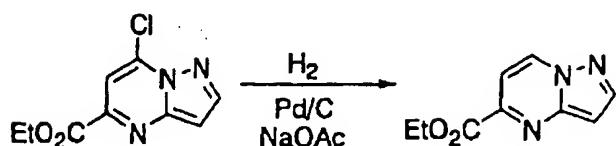
5 (7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



Novinson, T. ; Robins, R. K. ; Matthews, T. R. , J. Med. Chem. 1977, 20 (2), 298-299に従い合  
10 成した。

## (実施例2)

(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)

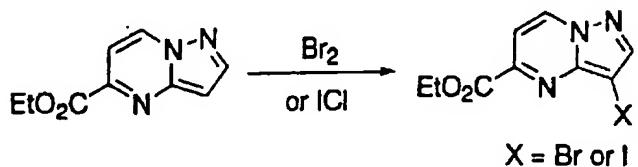


15 7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (15.0 g)、酢酸ナトリウム (6.54 g)、10%パラジウム炭素 (665 mg) の酢酸エチル-エタノール (1-1, 50 mL) 懸濁液を水素雰囲気下攪拌した。反応終了後、反応液をろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶

かし、水、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。黄色残渣をエタノールより再結晶し、淡黄色針状晶 (9.9 g, 78%) を得た。  
mp : 114-115°C。

## 5 (実施例 3)

(3-プロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエスチルおよび3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



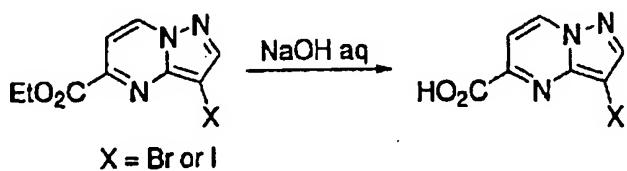
10 ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(6.0 g)のクロロホルム(60mL)溶液に、氷冷下、臭素(1.61mL)のクロロホルム(3mL)溶液を滴下した。同温15分間攪拌後、水(100mL)を加え、重曹で中和した。反応混合液をクロロホルムで抽出し、抽出層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、黄色柱状晶(8.03g, 95%)を得た。Mp: 113-114℃。

ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(1.53 g)、五酸化ニヨウ素(23 mg)のクロロホルム(15 mL)溶液に、40℃下、一塩化ヨウ素(0.70 mL)を滴下した。生じる反応懸濁液を同温30分間攪拌後、クロロホルムで希釈し、重曹水で中和した。クロロホルムで抽出し、抽出層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶(2.13 g, 98%)を得

た。mp : 145-146°C。

(実施例4)

5 (3-プロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸および3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸の合成)

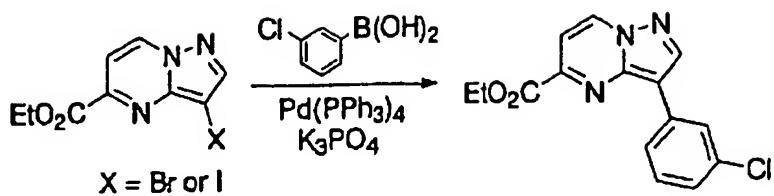


10 3-プロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(3.00 g)のメタノール(200 mL)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(11 mL)を加え、生じる懸濁液を室温下30分間攪拌後、冰冷下、2規定塩酸(22 mL)にて中和した。メタノールを減圧留去して得られた析出物を濾取し、水洗、乾燥後、黄色固体(2.60 g, 97%)を得た。Mp : 約200°C(昇華)。

15 3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(2.10 g)より同様にして黄色固体(1.82 g, 95%)を得た。mp : 約215°C(約200°Cにて昇華)。

(実施例5)

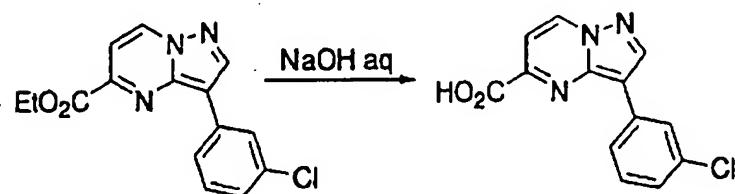
20 (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



3-プロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (18.00 g)、3-クロロフェニルほう酸 (12.50 g)、りん酸カリウム (31.12 g)、ジオキサン 200 ml の混合液を窒素気流下で攪拌して 5 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.50 g)、を加え、3 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水 150 ml に注ぎ込み、トルエン 300 ml で抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで 10 乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-トルエン = 8 : 2) で精製して、3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (18.05 g, 89%) を褐色柱状晶で得た。mp : 126-129°C。

(実施例 6)

15 (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸の合成)

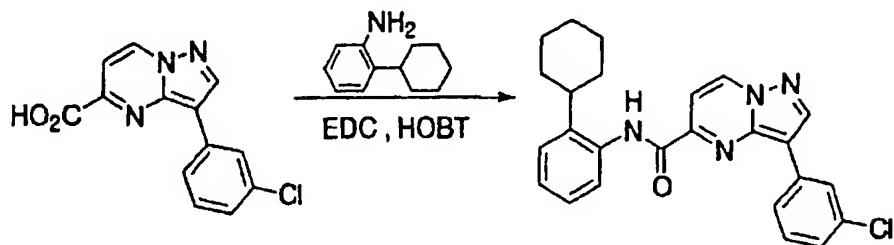


3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボ

ン酸エチルエステル (18.00 g)、メタノール 120 ml、テトラヒドロフラン 120 ml の混合液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 60 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 60 ml を滴下し、析出する結晶を濾取し、3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸 (14.02 g, 86%) を黄色針状晶で得た。

## (実施例 7)

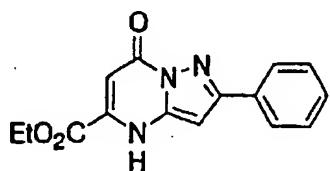
(N-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミドの合成)



3-(3-クロロフェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸 (0.08 g)、2-シクロヘキシルアニリン (0.06 g)、N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 混合液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾル (0.05 g)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.07 g)、を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 20 ml を注ぎ込み、酢酸エチル 80 ml で抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1) で精製した後、酢酸エチルで再結して、N-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミド (0.08 g, 64%) を黄色針状晶で得た。m.p. : 160.2-161.4°C。

## (実施例 8)

(7-オキソ-2-フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



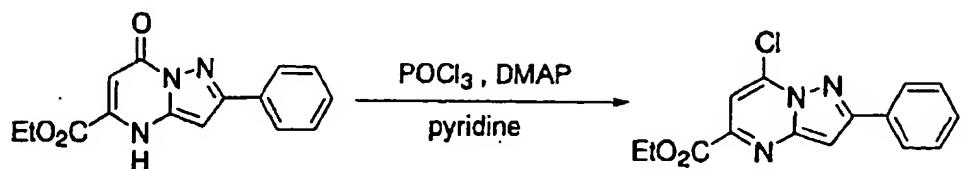
5

Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 225, Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 227を参考に合成した。mp: 256-257°C。

10

## (実施例 9)

(2-フェニル-7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)

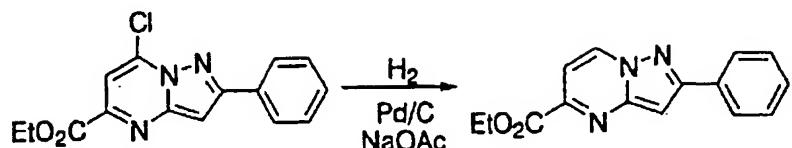


15

7-オキソ-2-フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルより7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法を参考に合成した。mp: 135-137°C。

## (実施例 10)

(2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチル  
エステルの合成)



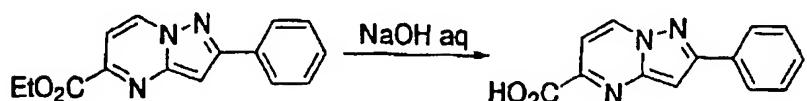
5

2-フェニル-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン  
酸エチルエステルより、前述したピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カル  
ボン酸エチルエステルの合成法に従い合成した。m.p. : 180-181°C。

10

## (実施例 11)

(2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸の合成)

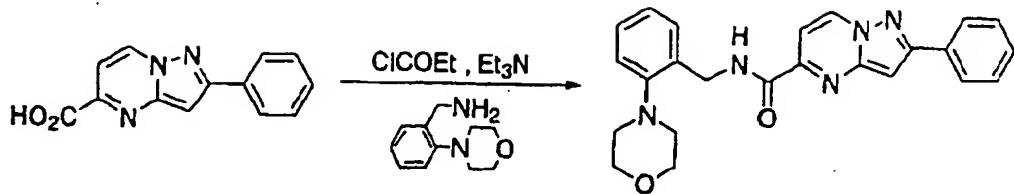


15

2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエ  
ステルより、前述した3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリ  
ミジン-5-カルボン酸の合成法に従い合成した。

## (実施例 12)

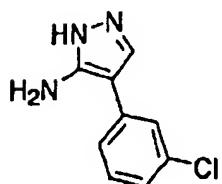
(N-(2-モルホリノフェニル)メチル 2-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミドの合成)



2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 (120 mg)、トリエチルアミン (0.091 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-40℃でクロロ炭酸エチル (0.053 ml) を加えた。更に、2-モルホリノベンジルアミン (115 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加えた後、-20℃まで昇温させた。反応溶液を減圧留去した後水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、アセトン-ジイソプロピルエーテルより再結晶化し、N-(2-モルホリノフェニル)メチル 2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-アミド (142 mg, 69%) を得た。mp: 190-192℃。

## (実施例 13)

(2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ピラゾール)

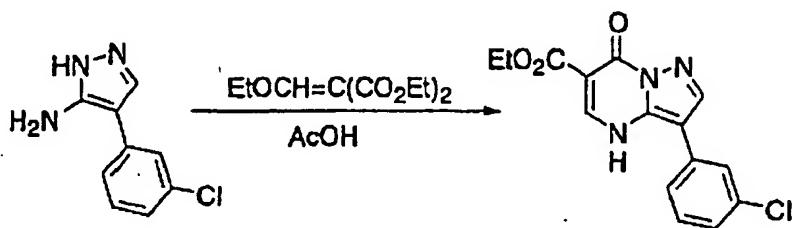


15

J. Heterocyclic Chem., 1995, 32, 291. に従い合成した。

## (実施例 14)

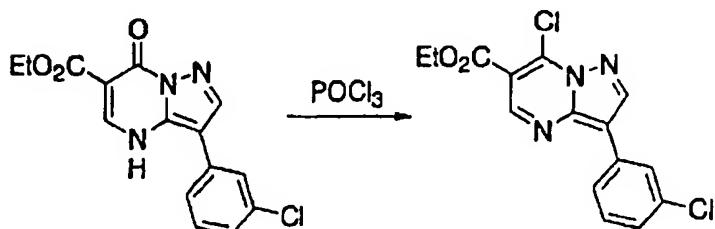
(7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)



5 2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ピラゾール (5.73 g) の酢酸 (5  
7 ml) にジエチルエトキシメチレンマロネート (6.58 ml) を加え、5 時  
間加熱還流した。酢酸を減圧留去した後、酢酸エチル (30 ml) を加え、15  
分間加熱還流した。反応液を冷却後析出物を濾取し、7-オキソ-3-(3-ク  
ロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カ  
10 ルボン酸エチルエステル (7.15 g, 76%) を得た。

## (実施例 15)

(3-(3-クロロフェニル)-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジ  
ン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)



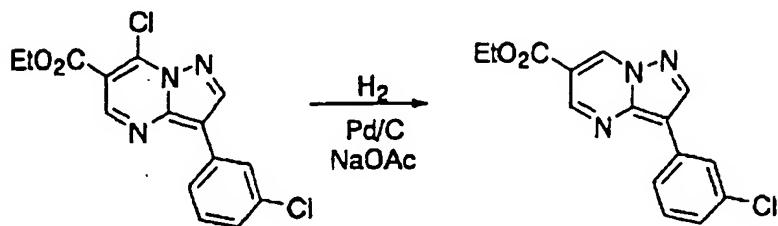
15

7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,  
5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより、7-クロロピラゾロ

[1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法を参考に合成した。mp : 140-141°C。

(実施例 16)

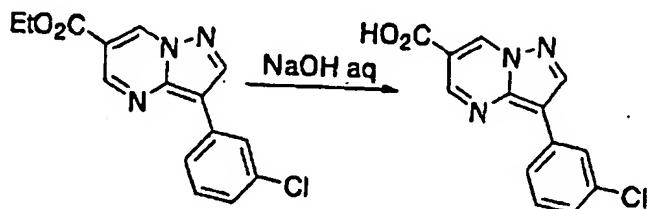
5 (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)



10 3-(3-クロロフェニル)-7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより前述したピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法に従い合成した。mp : 134.5-135.5°C。

(実施例 17)

15 (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボン酸の合成)

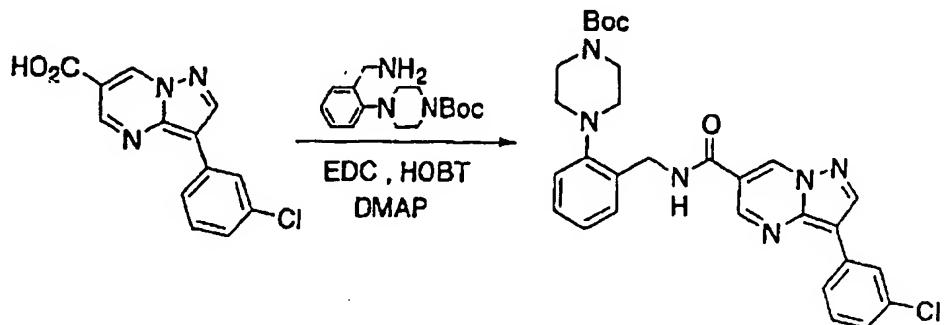


3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボ

ン酸エチルエステルより前述した 3 - (3 - クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - カルボン酸の合成法に従い合成した。mp : 272 - 275°C (分解)。

5 (実施例 18)

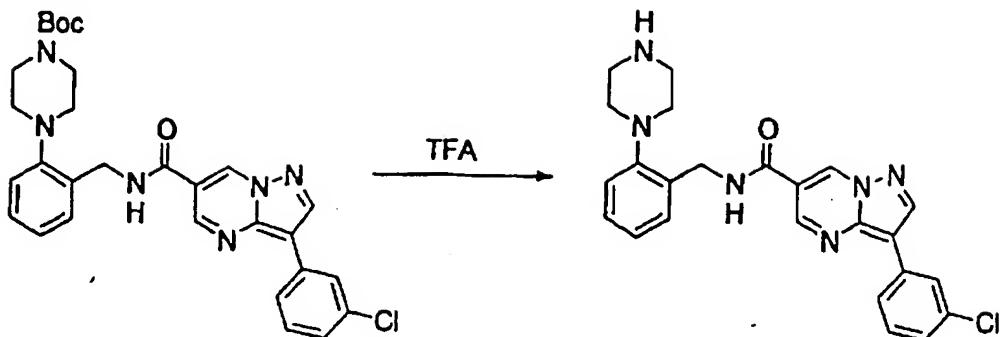
(N - {2 - (4 - t - プトキシカルボニルピペラジノ) フェニル} メチル 3 - (3 - クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミドの合成)



10 3 - (3 - クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸より、前述した N - 2 - シクロヘキシルフェニル 3 - (3 - クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - アミドの合成法に従い合成した。mp : 201 - 202°C (分解)。

15 (実施例 19)

(N - (2 - ピペラジノフェニル) メチル 3 - (3 - クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミドの合成)



5 N - {2 - (4 - t - プトキシカルボニルピペラジノ) フェニル} メチル 3  
 - (3 - クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミド (3  
 00 mg) 、トリフルオロ酢酸 (0.42 ml) のクロロホルム (6 ml) 溶液  
 を 6 時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3  
 ml) を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥  
 した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製  
 した後、テトラヒドロフラン - ジイソプロピルエーテルより再結晶化し、N - (2  
 - ピペラジノフェニル) メチル 3 - (3 - クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5  
 - a] ピリミジン - 6 - アミド (220 mg, 90 %) を得た。mp : 185 -  
 10 188 °C。

これらの合成方法は、ここに具体的に示された化合物の類似体においても、同様な方法により適用可能である。

15

(実施例 20)

(種々の合成実施例)

上記実施例に記載の手法に従って、本発明の化合物をさらに合成した。合成した化合物のうちいくつかについて、融点および<sup>1</sup>H - NMR を測定した。NMR

は、以下の条件を用いて行った：

5  $^1\text{H}$ -NMR値は、重ジメチルスルホキシド (DMSO- $d_6$ )、重クロロホルム(CDCI<sub>3</sub>)、重ピリジン (pyridin- $d_5$ ) 溶媒中でトラメチルシランを内部標準として測定した。δ値は、ppmで、結合定数 (J) はHzで表記した。データ中、sは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、quintは五重線、sextは六重線、mは多重線、brは、幅広線を意味する。

10 ここで合成した化合物の構造は、以下の表1および2に示されるとおりである。各化合物について、測定されたものについて、融点およびNMRの結果を示す。

(表1)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-1	-	-
	A-2	-	-
	A-3	-	-
	A-4	-	-
	A-5	-	-
	A-6	-	-
	A-7	-	-
	A-8	-	-
	A-9	-	-
	A-10	-	-
	A-11	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-12	-	-
	A-13	-	-
	A-14	-	-
	A-15	-	-
	A-16	-	-
	A-17	-	-
	A-18	-	-
	A-19	-	-
	A-20	-	-
	A-21	-	-
	A-22	-	-
	A-23	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-24	-	-
	A-25	-	-
	A-26	-	-
	A-27	-	-
	A-28	-	-
	A-29	-	191-192
	A-30	-	-
	A-31	-	-
	A-32	-	-
	A-33	-	-
	A-34	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-35	-	-
	A-36	-	-
	A-37	-	-
	A-38	-	-
	A-39	-	-
	A-40	-	-
	A-41	-	-
	A-42	-	-
	A-43	-	-
	A-44	-	-
	A-45	-	-
	A-46	-	-
	A-47	-	-
	A-48	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.86(3H, s), 2.34(4H, br), 2.91(4H, t, J=4.8Hz), 7.16- 7.33(4H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.89(2H, d, J=7.2Hz), 7.96(1H, m), 8.44(1H, d, J=7.5Hz), 8.50(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.54(1H, br.s).	165-166

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-49	-	203-205
	A-50	1H-NMR(CDCl3) δ: 2.80-2.90(8H, m), 7.13-7.28(3H, m), 7.34(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.42-7.49(1H, m), 7.90-7.96(2H, m), 8.48(1H, s), 8.47-8.52(1H, m), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.52-10.59(1H, br).	194-196
	A-51	-	147-149
	A-52	-	-
	A-53	1H-NMR(CDCl3) δ: 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 1.66(2H, m), 4.12(1H, m), 5.36(2H, s), 7.33-7.47(5H, m), 7.63(1H, d, J=8.1Hz), 7.84(1H, d, J=7.2Hz), 7.92(1H, s), 8.82(1H, d, J=6.9Hz), 8.98(1H, s).	-
	A-54	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.03(3H, t, J=7.2Hz), 1.34(3H, d, J=6.6Hz), 1.69(2H, m), 4.15(1H, m), 7.26-7.71(6H, m), 7.73(1H, d, J=6.9Hz), 8.41(1H, s), 8.74(1H, d, J=6.9Hz).	-
	A-55	-	104-107
	A-56	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-57	-	210-211
	A-58	-	169-171
	A-59	-	-
	A-60	-	-
	A-61	1H-NMR(CDCl3) δ : 1.00(3H, t, J=7.2Hz), 1.30(3H, d, J=6.6Hz), 1.65(2H, m), 4.07-4.17(1H, m), 7.05(1H, d, J=0.6Hz), 7.41-7.53(3H, m), 7.66(1H, br.s), 7.70(1H, d, J=7.2Hz), 8.79(1H, dd, J=7.2, 0.9Hz).	-
	A-62	1H-NMR(CDCl3) δ : 3.02(4H, t, J=4.5Hz), 4.01(4H, t, J=4.5Hz), 4.79(2H, d, J=6.0Hz), 6.99(1H, d, J=0.9Hz), 7.12-7.52(7H, m), 7.72(1H, d, J=6.9Hz), 7.98-8.01(2H, m), 8.79(1H, dd, J=7.2, 0.6Hz), 9.01(1H, br.t).	-
	A-63	1H-NMR(CDCl3) δ : 2.84(4H, br.m), 3.07(4H, t, J=4.5Hz), 7.13-7.23(2H, m), 7.29-7.32(1H, m), 7.49-7.57(4H, m), 7.69(1H, d, J=6.9Hz), 8.13-8.16(2H, m), 8.44(1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 9.38(1H, d, J=7.2Hz), 10.95(1H, s).	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-64	1H-NMR(CDCl3) δ: 3.00(4H, t, J=4.8Hz), 3.19(4H, t, J=4.8Hz), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 6.99(1H, d, J=0.9Hz), 7.13(1H, td, J=7.2, 1.5Hz), 7.21–7.52(6H, m), 7.72(1H, d, J=7.2Hz), 7.97–8.01(2H, m), 8.79(1H, dd, J=7.2, 0.9Hz), 9.07(1H, br.t).	-
	A-65	-	-
	A-66	-	-
	A-67	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.84(1H, m), 2.43(2H, m), 2.76(2H, m), 2.98(1H, m), 3.70(2H, s), 4.67(1H, m), 7.24–7.37(6H, m), 7.43(1H, t, J=7.5Hz), 7.75(1H, d, J=7.2Hz), 7.88(1H, br.d, J=7.8Hz), 8.10(1H, br.s), 8.17(1H, br), 8.51(1H, s), 8.81(1H, d, J=7.2Hz).	-
	A-68	-	-
	A-69	-	-
	A-70	1H-NMR(CDCl3) δ: 2.91(8H, m), 7.13–7.28(3H, m), 7.45(1H, ddd, J= 8.0, 5.0, 0.6Hz), 7.96(1H, d, J=7.2Hz), 8.25(1H, ddd, J=8.0, 2.4, 1.5Hz), 8.54(1H, s), 8.55(1H, dd, J=8.0, 0.6Hz), 8.62(1H, dd, J=5.0, 1.5Hz), 8.91(1H, d, J=7.2Hz), 9.34(1H, dd, J=1.5, 0.6Hz)	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-71	-	-
	A-72	-	-
	A-73	-	-
	A-74	-	-
	A-75	-	-
	A-76	-	-
	A-77	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-78	-	-
	A-79	-	-
	A-80	-	-
	A-81	-	-
	A-82	-	-
	A-83	-	-
	A-84	-	-
	A-85	-	-
	A-86	-	-
	A-87	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-88	-	-
	A-89	-	-
	A-90	-	-
	A-91	-	-
	A-92	-	-
	A-93	-	-

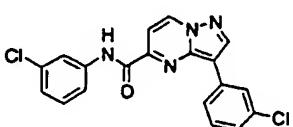
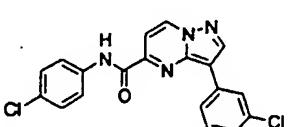
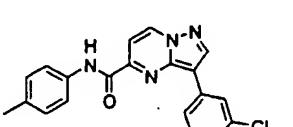
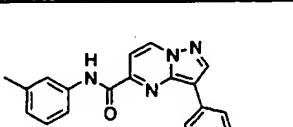
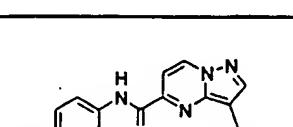
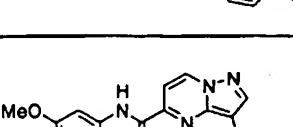
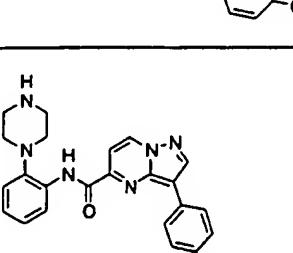
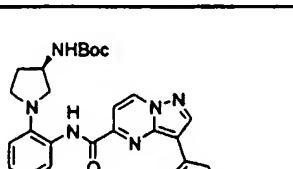
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-94	-	-
	A-95	-	-
	A-96	-	-
	A-97	-	-
	A-98	-	-
	A-99	-	-
	A-100	-	-

(表1のつづき)

化合物番号	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-101	-	-
	A-102	-	-
	A-103	-	-
	A-104	-	-
	A-105	-	-
	A-106	-	-
	A-107	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-108	-	-
	A-109	-	-
	A-110	-	-
	A-111	-	-
	A-112	-	-
	A-113	-	-
	A-114	-	-
	A-115	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-116	-	-
	A-117	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.40–1.65(1H, m), 2.08–2.22(1H, m), 2.87(1H, dd, J=9.8, 4.7Hz), 3.17–3.32(3H, m), 3.41–3.51(1H, m), 7.12–7.21(3H, m), 7.33(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.85–7.90(1H, m), 7.90(1H, d, J=7.2Hz), 7.97(1H, t, J=2.0Hz), 8.	-
	A-118	-	-
	A-119	-	-
	A-120	-	-

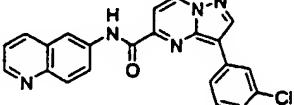
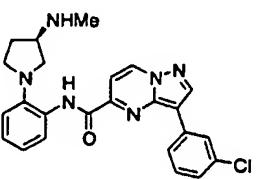
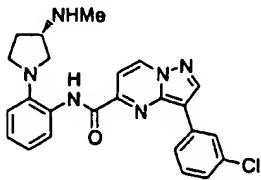
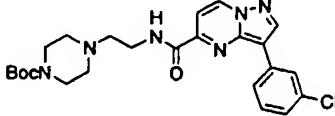
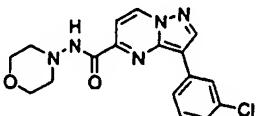
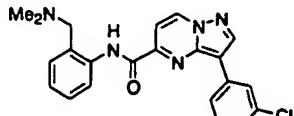
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-121	-	-
	A-122	-	-
	A-123	-	-
	A-124	-	-
	A-125	1H-NMR(CDCl3) δ: 2.53(2H, t, J=6.0Hz), 2.65(2H, t, J=5.1Hz), 2.69(2H, t, J=5.1Hz), 2.85(2H, t, J=6.0Hz), 3.88(2H, t, J=5.1Hz), 3.94(2H, t, J=5.1Hz), 7.23- 7.29(1H, m), 7.32(1H, d, J=7.2Hz), 7.37(1H, t, J=7.8Hz), 7.82(1H, ddd, J=7.8, 1.5, 1.2Hz), 8.16(1H, t)	-
	A-126	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-133	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.40–1.68(8H, m), 1.90–2.14(2H, m), 4.08–4.14(1H, m), 7.28(1H, dd, J=7.7, 1.8Hz), 7.38(1H, t, J=7.7Hz), 7.76(1H, t, J=7.7Hz), 8.12(1H, t, J=1.8Hz), 8.51(1H, s), 8.81(1H, d, J=7.7Hz), 10.68(1H, br.s).	-
	A-134	-	-
	A-135	-	-
	A-136	-	-
	A-137	-	-
	A-138	-	-
	A-139	-	-

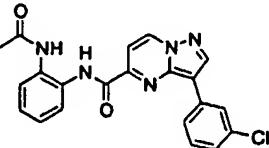
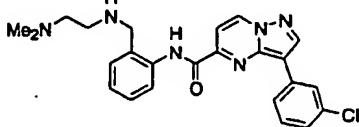
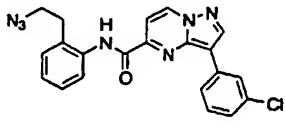
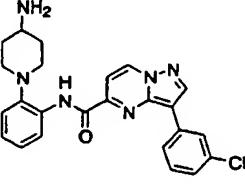
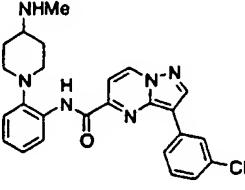
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-140	-	-
	A-141	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.50-1.65(1H, m), 2.02-2.25(1H, m), 2.10(3H, s), 2.91-3.01(1H, m), 3.09-3.25(4H, m), 7.12-7.22(3H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.86-7.92(2H, m), 7.99(1H, t, J=2.0Hz), 8.33-8.41(1H, m), 8.51(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10	-
	A-142	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.51-1.65(1H, m), 2.02-2.16(1H, m), 2.10(3H, s), 2.91-3.02(1H, m), 3.09-3.25(4H, m), 7.12-7.22(3H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.86-7.92(2H, m), 7.99(1H, t, J=1.8Hz), 8.33-8.41(1H, m), 8.51(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10	-
	A-143	-	-
	A-144	-	-
	A-145	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-146	-	-
	A-147	-	-
	A-148	-	-
	A-149	-	-
	A-150	-	-
	A-151	-	-
	A-152	-	-
	A-153	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-154	-	-
	A-155	-	-
	A-156	-	-
	A-157	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.19–1.35(2H, m), 1.67–1.78(2H, m), 2.46–2.59(1H, m), 2.60–2.72(2H, m), 2.98–3.08(2H, m), 7.13–7.25(3H, m), 7.34(1H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.2Hz), 7.47(1H, t, J=7.8Hz), 7.88–7.94(3H, m), 8.42–8.47(1H, m), 8.48(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.	-
	A-158	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.10–1.27(2H, m), 1.80–1.91(2H, m), 2.20–2.33(1H, m), 2.23(3H, s), 2.60–2.71(2H, m), 3.01–3.10(2H, m), 7.12–7.25(3H, m), 7.32–7.38(1H, m), 7.44–7.51(1H, m), 7.86–7.93(3H, m), 8.43–8.47(1H, m), 8.47(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.49–10.5	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-159	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.41–1.57(2H, m), 1.66–1.77(2H, m), 1.92(6H, s), 2.27–2.41(1H, m), 2.62–2.74(2H, m), 3.08–3.19(2H, m), 7.12–7.32(4H, m), 7.42(1H, t, J=8.0Hz), 7.88(1H, d, J=7.2Hz), 7.87–7.95(1H, m), 8.03(1H, t, J=2.0Hz), 8.37–8.43(1H, m), 8.52(1H, s), 8.	–
	A-160	–	–
	A-161	–	–
	A-162	–	–
	A-163	–	–

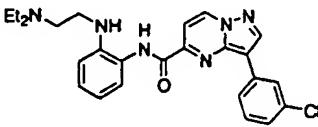
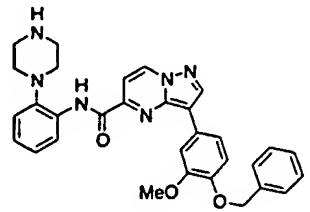
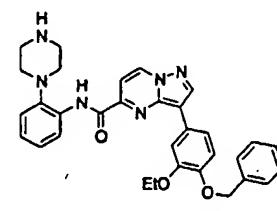
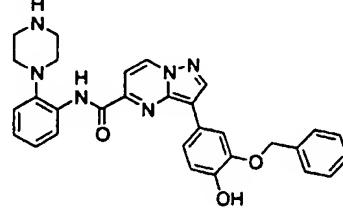
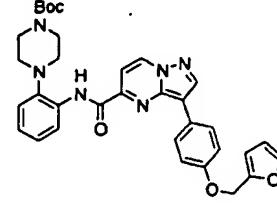
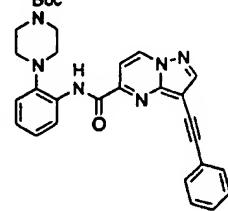
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-164	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.79-2.88(8H, m), 5.15(2H, s), 7.09-7.25(5H, m), 7.31-7.50(5H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 7.90(2H, d, J=8.7Hz), 8.43(1H, s), 8.49-8.54(1H, m), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.48-10.58(1H, br).	-
	A-165	-	-
	A-166	-	-
	A-167	-	-
	A-168	-	-
	A-169	-	-

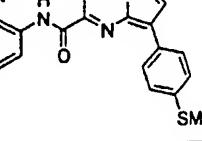
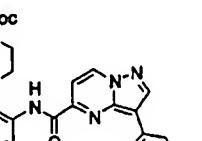
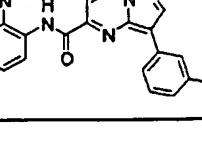
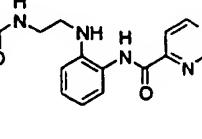
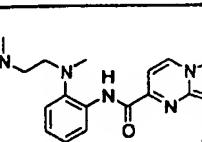
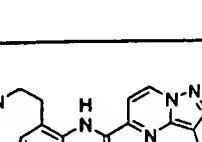
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-170	-	-
	A-171	1H-NMR(d6-DMSO) δ : 2.78(8H, s), 7.11(1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 7.19(2H, m), 7.29(1H, m), 7.71(1H, d, J=7.2Hz), 7.85-7.95(2H, m), 8.35(1H, m), 8.85 (1H, s), 9.35(1H, d, J=7.2Hz), 10.35(1H, s).	-
	A-172	-	-
	A-173	1H-NMR(CDCl3) δ : 3.25(2H, t, J=8.2Hz), 4.70(2H, t, J=8.2Hz), 7.14(1H, t, J=7.3Hz), 7.20- 7.30(2H, m), 7.38(1H, t, J=7.3Hz), 7.60(1H, d, J=7.3Hz), 7.85(1H, t, J=7.3Hz), 8.15(1H, s), 8.36(1H, d, J=7.3Hz), 8.52(1H, s), 8.81(1H, d, J=7.7Hz).	-
	A-174	-	-
	A-175	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-176	-	-
	A-177	-	-
	A-178	-	-
	A-179	-	-
	A-180	-	-
	A-181	-	-

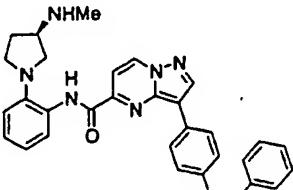
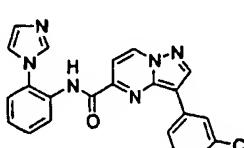
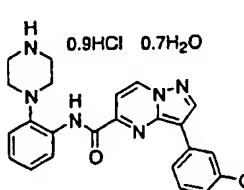
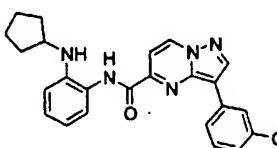
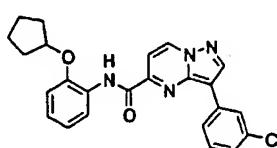
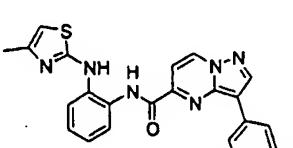
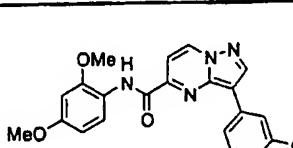
(表1のつづき)

化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-182	-
	A-183	-
	A-184	-
	A-185	-
	A-186	-
	A-187	-
	A-188	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-189	-	-
	A-190	-	-
	A-191	-	-
	A-192	-	-
	A-193	-	-
	A-194	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-195	-	-
	A-196	-	-
	A-197	-	-
	A-198	-	-
	A-199	-	-
	A-200	-	-
	A-201	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-202	-	-
	A-203	-	-
	A-204	-	-
	A-205	-	-
	A-206	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-207	-	-
	A-208	-	-
	A-209	1H-NMR(CDCl3) δ: 2.60(4H, m), 2.76(4H, m), 7.13-7.26(3H, m), 7.32(1H, t, J=7.7Hz), 7.41(2H, t, J=7.7Hz), 7.74(1H, s), 7.76(2H, d, J=7.7Hz), 7.94(1H, d, J=7.3Hz), 8.52(1H, m), 8.54(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.3Hz), 10.51(1H, s).	-
	A-210	1H-NMR(CDCl3) δ: 2.60(4H, m), 2.76(4H, m), 4.60(2H, s), 7.15-7.38(8H, m), 8.07(1H, d, J=7.2Hz), 8.56(1H, dd, J=7.7, 2.0Hz), 8.74(1H, s), 8.95 (1H, d, J=7.2Hz), 10.78(1H, s).	-
	A-211	-	-

(表1のつづき)

化合物番号	化学式	NMR	融点(°C)
A-212		1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.85(8H, s), 3.00(4H, s), 7.12–7.36(10H, m), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 7.92(2H, d, J=8.4Hz), 8.48(1H, s), 8.47–8.53(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.49–10.56(1H, br).	-
A-213		-	-
A-214		-	-
A-215		-	-
A-216		-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-217	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.94(4H, m), 3.12(4H, m), 7.13–7.31(4H, m), 7.38(2H, t, J=7.5Hz), 7.53(1H, d, J=16.2Hz), 7.59(2H, d, J=7.5Hz), 7.83(1H, d, J=7.2Hz), 8.50(1H, s), 8.59(1H, d, J=7.5Hz), 8.81(1H, d, J=7.2Hz), 10.95(1H, s).	-
	A-218	-	-
	A-219	-	-
	A-220	-	-
	A-221	-	-

(表1のつづき)

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-227	-	-
	A-228	-	-
	A-229	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.77-2.88(8H, m), 4.41(2H, s), 6.78(2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.44(8H, m), 7.78(2H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=7.2Hz), 8.39(1H, s), 8.49-8.55(1H, m), 8.81(1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.55(1H, br).	-
	A-230	-	-
	A-231	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-232	-	-
	A-233	1H-NMR(CDCl3) δ: 2.88-2.97(8H, m), 7.16-7.26(3H, m), 7.98-8.01(3H, m), 8.52(1H, m), 8.63(1H, s), 8.73(2H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 8.93(1H, d, J=6.9Hz), 10.52(1H, s).	-
	A-234	-	-
	A-235	-	-
	A-236	-	-
	A-237	-	-

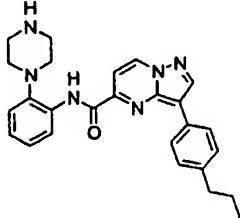
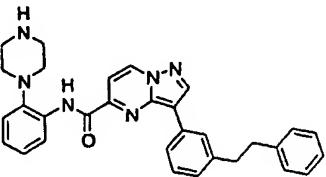
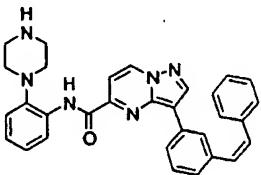
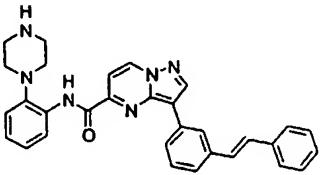
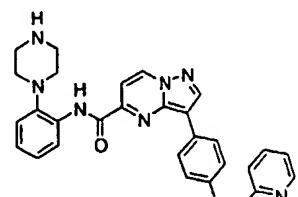
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-238	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.00–1.96(11H, m), 2.80–2.89(8H, m), 3.81(2H, d, J=6.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.7Hz), 7.11–7.26(3H, m), 7.84(2H, d, J=8.7Hz), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 8.41(1H, s), 8.50–8.55(1H, m), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.52–10.57(1H, br).	–
	A-239	–	–
	A-240	–	–
	A-241	–	–
	A-242	–	–

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-243	-	-
	A-244	-	-
	A-245	1H-NMR(CDCl3) δ : 2.86(8H, s), 5.17(2H, s), 7.10-7.28(5H, m), 7.32- 7.39(1H, m), 7.79-7.85(1H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.7Hz), 8.44(1H, s), 8.49-8.54(1H, m), 8.61(1H, dd, J=4.8, 1.2Hz), 8.71-8.74(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.49- 10.56(1H, br).	-
	A-246	1H-NMR(CDCl3) δ : 2.85(8H, s), 5.16(2H, s), 7.09-7.26(6H, m), 7.35- 7.40(2H, m), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 7.90(2H, d, J=9.0Hz), 8.43(1H, s), 8.49- 8.54(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.56(1H, br).	-
	A-247	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-248	-	-
	A-249	-	-
	A-250	-	-
	A-251	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.73-2.82(8H, m), 7.11-7.35(8H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.87-7.92(2H, m), 8.10(1H, s), 8.48-8.53(1H, m), 8.53(1H, s), 8.90(1H, d, J=7.2Hz), 10.58-10.64(1H, br).	-
	A-252	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-253	-	-
	A-254	1H-NMR(d6-DMSO) δ: 2.88-2.95(4H, br), 3.30-3.37(4H, br), 7.17-7.37(4H, m), 7.44-7.51(4H, br), 7.53(1H, t, J=7.5Hz), 7.79(1H, d, J=7.2Hz), 7.99(1H, s), 8.05(1H, d, J=7.5Hz), 8.38(1H, d, J=7.5Hz), 8.91(1H, s), 9.43(1H, d, J=7.2Hz), 10.40(1H, br.s).	-
	A-255	-	-
	A-256	-	-
	A-257	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.92-2.04(4H, m), 2.55(4H, t, J=4.8Hz), 7.01-7.18(3H, m), 7.41-7.67(4H, m), 7.79-7.85(1H, m), 7.93(1H, d, J=7.2Hz), 7.94-8.01(2H, m), 8.37(1H, s), 8.49-8.55(1H, m), 8.96(1H, d, J=7.2Hz), 10.61-10.67(1H, br).	-

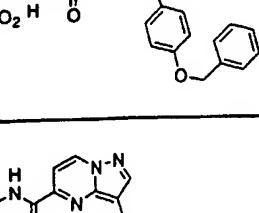
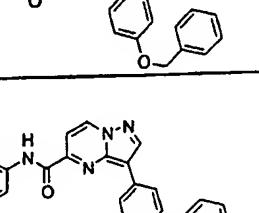
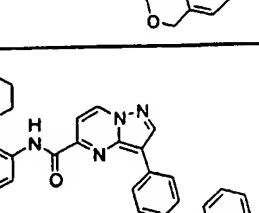
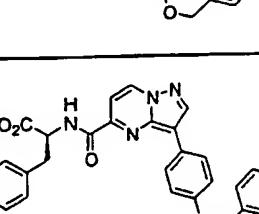
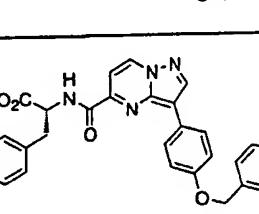
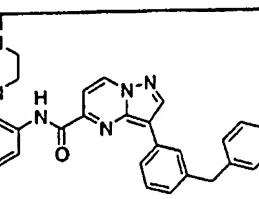
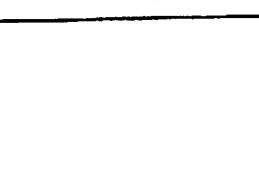
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-258	-	-
	A-259	-	-
	A-260	-	-
	A-261	-	-
	A-262	-	-
	A-263	-	-
	A-264	-	-

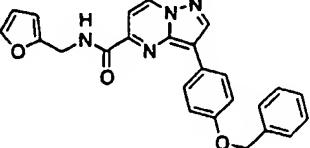
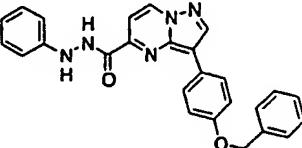
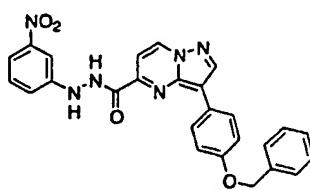
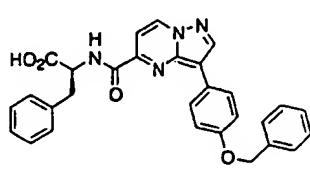
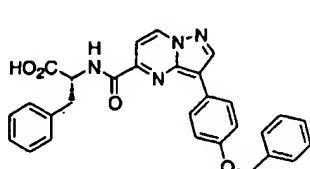
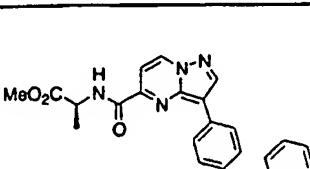
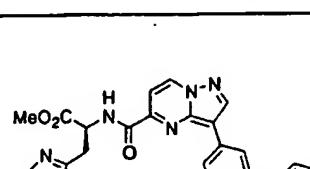
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-265	-	-
	A-266	-	-
	A-267	-	-
	A-268	-	-
	A-269	-	-
	A-270	-	-
	A-271	1H-NMR(CDCl3) δ: 5.17(2H, s), 7.11(1H, d, J=3.5Hz), 7.17(2H, d, J=8.9Hz), 7.33-7.51(5H, m), 7.58(1H, d, J=3.5Hz), 7.78(1H, d, J=7.1Hz), 7.90(2H, d, J=8.9Hz), 8.50(1H, s), 8.87(1H, d, J=7.1Hz), 10.78(1H, s).	-

(表1のつづき)

化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-272	-
	A-273	-
	A-274	-
	A-275	-
	A-276	-
	A-277	-
	A-278	-

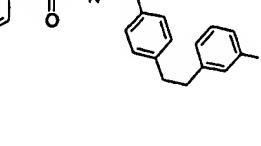
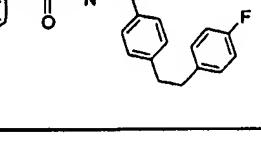
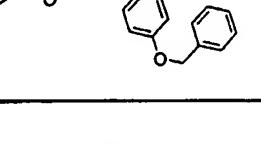
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-279	-	-
	A-280	-	-
	A-281	-	-
	A-282	-	-
	A-283	-	-
	A-284	-	-
	A-285	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-286	-	-
	A-287	-	-
	A-288	-	-
	A-289	1H-NMR(CDCl3) δ : 2.86(8H, s), 2.94-2.98(4H, m), 7.10-7.33(9H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.48(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.54(1H, br).	-
	A-290	-	-

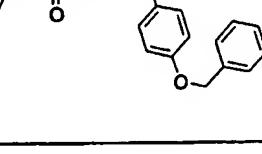
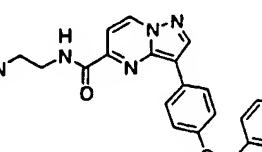
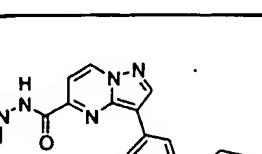
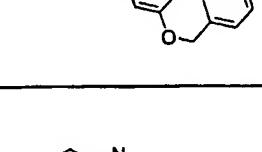
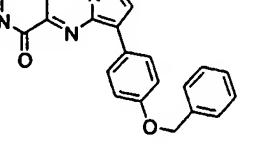
(表1のつづき)

化合物番号	NMR	融点(°C)
	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.86(8H, s), 2.99(4H, s), 6.86–7.02(3H, m), 7.12–7.35(6H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.4Hz), 8.48(1H, s), 8.47–8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.50–10.56(1H, br).	—
	A-292	—
	A-293	1H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO) δ : 4.85(2H, br), 5.17(2H, s), 6.44–6.51(1H, m), 6.63(2H, d, J=6.6Hz), 6.79(1H, d, J=7.2Hz), 7.08(2H, d, J=8.9Hz), 7.14(1H, s), 7.30–7.49(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.2Hz), 8.27(2H, d, J=8.9Hz), 8.85(1H, s), 9.26(1H, d, J=7.2Hz), 10.7(1H, br).
	A-294	—
	A-295	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.55(1H, br.t, J=6.0Hz), 3.01(1H, dd, J=14.1, 7.2Hz), 3.09(1H, dd, J=14.1, 7.2Hz), 3.68–3.90(2H, m), 4.37(1H, m), 5.17(2H, s), 7.11(2H, d, J=9.0Hz), 7.19–7.52(10H, m), 7.66(1H, d, J=7.2Hz), 7.85(2H, d, J=9.0Hz), 8.04(1H, br.d, J=7.5Hz).

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-296	-	-
	A-297	-	-
	A-298	-	-
	A-299	-	-
	A-300	-	-
	A-301	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.87(8H, s), 2.96–3.10(4H, m), 7.13–7.37(7H, m), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.4Hz), 8.49(1H, s), 8.48–8.54(1H, m), 8.87(1H, d, J=7.2Hz), 10.54–10.56(1H, br).	-

(表1のつづき)

化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-302	-
	A-303	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.43(1H, m), 1.83-1.94(3H, m), 2.37(2H, m), 2.73(2H, m), 3.24(2H, m), 3.63(2H, m), 4.09(2H, m), 5.15(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.8Hz), 7.40(2H, t, J=7.8Hz), 7.48(2H, d, J=7.8Hz), 7.62(1H, d, J=7.5Hz), 8.10(2H, d, J=8.6Hz)
	A-304	-
	A-305	-
	A-306	-
	A-307	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-308	-	-
	A-309	-	-
	A-310	-	-
	A-311	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4.89(2H, d, J=6.0Hz), 5.13(2H, s), 6.99(1H, dd, J=4.8, 3.6Hz), 7.06-7.11(3H, m), 7.26(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 7.32-7.49(5H, m), 7.73(1H, d, J=7.4Hz), 7.86(2H, d, J=8.9Hz), 8.15(1H, br.t, J=6.0Hz), 8.43(1H, s), 8.79(1H, d, J=7.4Hz).	-
	A-312	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-313	-	-
	A-314	1H-NMR(CDCl3) δ: 2.86(8H, s), 2.89-3.00(4H, m), 3.79(3H, s), 6.84(2H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.36(7H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 8.48(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.56(1H, br).	-
	A-315	1H-NMR(CDCl3) δ: 2.03(2H, quint, J=7.2Hz), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.83(2H, t, J=7.2Hz), 2.87-2.93(4H, m), 3.10-3.18(4H, m), 7.11-7.34(8H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 8.31(1H, s), 8.54-8.60(1H, m), 8.80(1H, d, J=7.2Hz), 10.97-11.04(1H, br).	-
	A-316	1H-NMR(CDCl3) δ: 3.80(3H, s), 5.15(2H, s), 5.73(1H, d, J=7.2Hz), 7.33-7.45(6H, m), 7.47-7.51(4H, m), 7.65(1H, d, J=7.1Hz), 7.98(2H, d, J=9.0Hz), 8.47(1H, s), 8.77(1H, d, J=7.1Hz), 8.86(1H, br.d, J=7.2Hz).	-
	A-317	-	-

(表1のつづき)

化合物番号	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-318	-	-
	A-319	-	-
	A-320	-	-
	A-321	-	-
	A-322	1H-NMR(d6-DMSO) δ: 2.84–2.89(4H, m), 3.06–3.09(4H, m), 5.18(2H, s), 6.75(1H, m), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.22–7.24(2H, m), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=7.2Hz), 8.20(2H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H, s), 9.30(1H, d, J=7.2Hz), 10.37(1H, s)	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-323	-	-
	A-324	1H-NMR(CDCl3) δ : 0.91(6H, d, J=6.3Hz), 2.27-2.38(2H, m), 2.77-2.89(4H, m), 7.10-7.25(3H, m), 7.33-7.45(2H, m), 7.79-7.85(2H, m), 7.92(1H, d, J=7.2Hz), 8.42(1H, s), 8.48-8.53(1H, m), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.56-10.63(1H, br).	-
	A-325	1H-NMR(d6-DMSO) δ : 2.89 (4H, s), 5.14(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 7.16-7.27(2H, m), 7.29-7.37(2H, m), 7.42(2H, t, J=7.2Hz), 7.50-7.54(2H, m), 7.74(1H, d, J=7.4Hz), 7.94(2H, d, J=8.7Hz), 8.41(1H, dd, J=7.5, 1.8Hz), 8.76(1H, s), 9.37(1H, d, J=7.4Hz).	-
	A-326	-	-
	A-327	1H-NMR(CDCl3) δ : 2.91-3.22(8H, m), 4.68-4.79(2H, m), 5.07-5.13(2H, m), 6.99-7.34(11H, m), 7.68-7.82(3H, m), 8.35-8.59(2H, m), 8.75-8.81(1H, m).	-

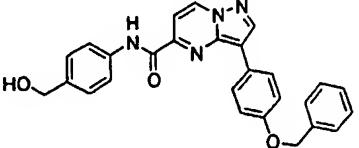
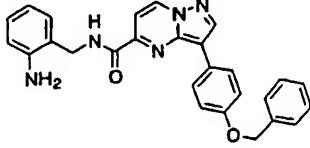
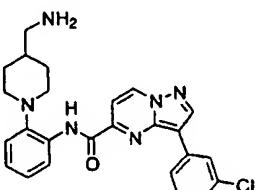
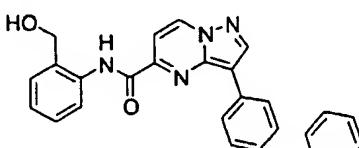
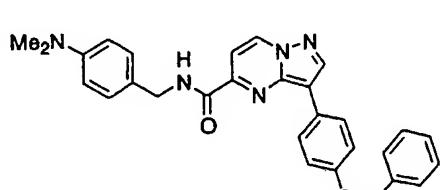
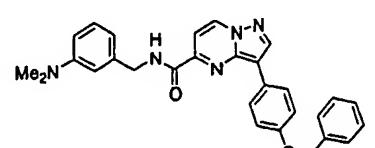
(表1のつづき)

化合物番号	化学式	NMR	融点(°C)
A-328		1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.24-3.87(4H, m), 5.15(2H, s), 5.78-5.86(1H, m), 7.14-7.17(2H, m), 7.30-7.63(11H, m), 7.99-8.02(2H, m), 8.44(1H, s), 8.73(1H, m), 9.23-9.29(1H, m).	-
A-329		-	-
A-330		1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.80-2.82(4H, br), 2.86-2.88(4H, br), 7.15-7.23(3H, m), 7.55(2H, d, J=8.7Hz), 7.94(1H, d, J=7.2Hz), 8.23(2H, d, J=8.7Hz), 9.01(1H, s), 9.11(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, d, J=1.8Hz), 9.82(1H, s).	264-266(d)
A-331		1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.81(4H, br, d, J=4.8Hz), 2.87(4H, br, d, J=5.4Hz), 7.12-7.22(3H, m), 7.33-7.37(1H, m), 7.52(1H, t, J=7.8Hz), 7.94(1H, d, J=7.2Hz), 8.17(1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 8.30(1H, t, J=1.8Hz), 9.06(1H, s), 9.14(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, s), 9.82(1H, s)	230-232

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-332	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.81(4H, s), 2.85–2.87(4H, br.d, J=4.8Hz), 4.64(2H, d, J=5.4Hz), 7.07(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, d, J=7.5Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 8.95–8.97(1H, m), 9.08–9.09(1H, m), 9.19(1H, s)	210–212
	A-333	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.81(4H, s), 2.85–2.87(4H, m), 4.65(2H, d, J=5.7Hz), 7.07(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.8Hz), 7.32–7.37(2H, m), 7.50(1H, t, J=8.1Hz), 8.15(1H, dd, J=7.8, 0.9Hz), 9.01–9.03(1H, m), 9.12(1H, t, J=2.1Hz), 9.20(1H, br)	185–188
	A-334	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.89(2H, t, J=6.2Hz), 2.24–2.50(4H, br), 2.60(2H, t, J=6.2Hz), 2.90(4H, t, J=4.5Hz), 7.13–7.28(3H, m), 7.31(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.85–7.91(1H, m), 7.89(1H, d, J=7.2Hz), 7.94(1H, t, J=1.7Hz), 8.42–8.48(1H, m), 9.19(1H, s)	—
	A-335	—	—
	A-336	—	—

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-337	-	-
	A-338	-	-
	A-339	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.05-1.31(3H, m), 1.57-1.68(2H, m), 2.00(2H, d, J=6.3Hz), 2.57-2.69(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 7.14-7.35(4H, m), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.89(1H, d, J=7.2Hz), 7.87-7.93(1H, m), 7.95(1H, t, J=1.8Hz), 8.40-8.45(1H, m), 8.49(1H, s), 8.88(1H, d).	-
	A-340	-	-
	A-341	-	-
	A-342	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-343	-	-
	A-344	-	-
	A-345	-	-
	A-346	-	-
	A-347	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-348	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 1.14-1.30(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 2.31-2.49(1H, m), 2.45(2H, q, J=7.2Hz), 2.60-2.71(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 7.11-7.28(3H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.88-7.96(3H, m), 8.43-8.48(1H, m), 8.49(1H, s), 8	-
	A-349	-	-
	A-350	-	-
	A-351	-	-
	A-352	-	-
	A-353	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-354	-	-
	A-355	-	-
	A-356	-	-
	A-357	-	-
	A-358	-	-
	A-359	-	-
	A-360	-	-
	A-361	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-362	-	-
	A-363	-	-
	A-364	-	-

(表2)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-1	-	212-212
	B-2	-	-
	B-3	-	215-217
	B-4	-	-
	B-5	-	193-195
	B-6	-	187-189
	B-7	-	-

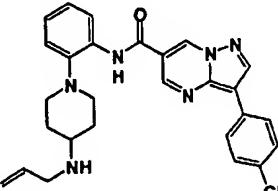
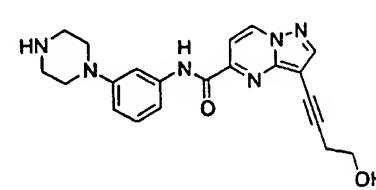
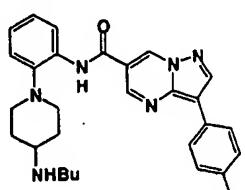
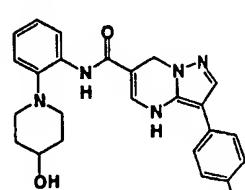
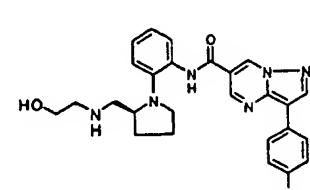
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点 (°C)
	B-8	-	191-192
	B-9	-	206-208
	B-10	-	-
	B-11	-	202-204
	B-12	-	-
	B-13	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-14	-	-
	B-15	-	-
	B-16	-	226-228
	B-17	-	234-236
	B-18	-	246-247
	B-19	-	235-237

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-20	-	229-230
	B-21	-	-
	B-22	-	-
	B-23	-	222-224
	B-24	-	256-261
	B-25	-	134-136

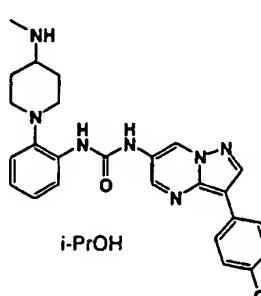
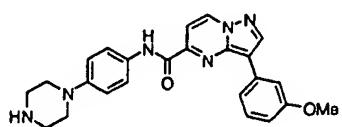
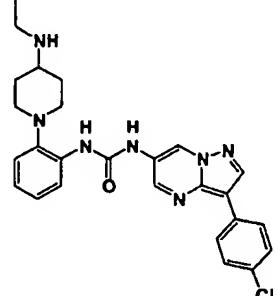
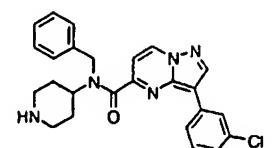
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-26	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.03(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.9Hz), 2.91(2H, t, J=7.5Hz), 6.74(2H, m), 7.02(2H, m), 7.20-7.31(6H, m), 7.57(1H, m), 7.82(1H, d, J=7.2Hz), 8.29(1H, s), 8.81(1H, d, J=7.2 Hz), 9.71 (1H, br-s).	-
	B-27	1H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) δ : 5.18(2H, s), 7.15(2H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.43(3H, m), 7.47-7.50(2H, m), 7.56-7.65(3H, m), 7.72(2H, m), 7.96(1H, m), 8.23(2H, d, J=9.0Hz), 8.32(1H, m), 8.69(2H, m), 8.86(1H, s), 9.33(1H, d, J=7.2Hz), 10.72(1H, s).	-
	B-28	-	184-186
	B-29	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.01(4H, s), 3.03-3.10(4H, m), 3.19-3.27(4H, m), 6.74-6.81(1H, m), 6.95-7.02(1H, m), 7.18-7.38(8H, m), 7.67(1H, t, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=7.5Hz), 7.92(2H, dt, J=8.4, 1.8Hz), 8.52(1H, s), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 9.64-9.70(1H, br-s).	-
	B-30	-	203-204

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-31	1H-NMR (d6-DMSO) δ : 1.34 (6H, t, J=6.9Hz), 2.73 (8H, br), 3.97 (4H, q, J=6.9Hz), 6.93 (1H, s), 7.14-7.34 (4H, m), 7.51 (1H, t, J=7.8Hz), 8.16 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=7.8Hz), 8.29-8.32 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.39 (1H, br-s).	-
	B-32	-	-
	B-33	1H-NMR (CDCl3) δ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=6.6Hz), 2.33-2.46 (1H, m), 2.51 (2H, t, J=6.6Hz), 2.60-2.74 (1H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 7.11-7.27 (3H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-8.00 (3H, m), 8.41-8.47 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.45-10.51 (1H, br-s).	-
	B-34	-	-
	B-35	1H-NMR (CDCl3) δ : 3.02-3.21 (8H, m), 7.00 (2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 7.47-7.59 (2H, m), 7.69 (2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 7.82-8.03 (4H, m), 8.14 (1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 8.50 (1H, br-s), 8.66 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=6.9Hz), 9.64-9.72 (1H, br-s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-36	-	137-140
	B-37	-	-
	B-38	-	155-157
	B-39	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-44	-	-
	B-45	-	-
	B-46	-	-
	B-47	-	-
	B-48	-	-
	B-49	-	-

(表2のつづき)

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-54	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.88 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.74 (2H, dq, J=7.2, 1.5Hz), 3.12 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.43-3.58 (3H, m), 6.60 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (1H, ddd, J=8.4, 2.1, 0.9Hz), 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, dt, J=0.9, 8.4Hz), 7.86 (1H, d, J=7.2Hz), 8.16 (1H, t, J=1.8Hz), 8.53 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=7.2Hz), 9.56 (1H, s).	-
	B-55	-	117-128 (d)
	B-56	-	-
	B-57	-	-

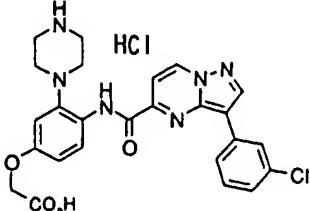
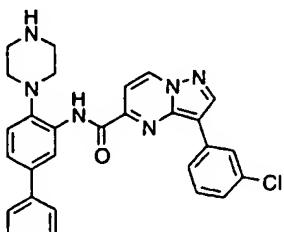
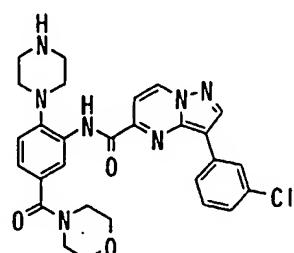
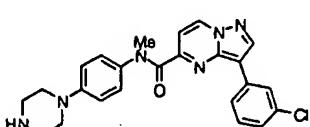
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-58	-	157-159(d)
	B-59	-	150-154(d)
	B-60	-	-
	B-61	-	-
	B-62	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-63	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.20-1.37 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.36-2.50 (1H, m), 2.55 (2H, br-t, J=5.3Hz), 2.60-2.72 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.49 (2H, br-t, J=5.3Hz), 7.13-7.28 (3H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.96 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=7.5Hz), 10.48-10.55 (1H, br-s).	-
	B-64	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.03-3.07 (4H, m), 3.20-3.24 (4H, m), 4.23 (1H, br), 4.43 (2H, br), 6.74-6.83 (3H, m), 6.99 (1H, m), 7.26-7.45 (6H, m), 7.63 (1H, t, J=2.1Hz), 7.74 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4Hz), 8.42 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz), 9.66 (1H, s).	-
	B-65	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.88 (6H, d, J=6.6Hz), 1.19-1.35 (2H, m), 1.45-1.65 (1H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.24 (2H, d, J=6.6Hz), 2.29-2.43 (1H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 7.11-7.34 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-8.00 (3H, m), 8.41-8.47 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.45-10.52 (1H, br-s).	-
	B-66	1H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) δ : 2.74 (8H, br), 7.02 (1H, td, J=8.4, 3.0Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.57 (1H, t, J=8.1Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s), 8.20-8.24 (2H, m), 9.00 (1H, s), 9.42 (1H, d, J=7.5Hz), 10.48 (1H, br-s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-67	-	-
	B-68	-	-
	B-69	-	-
	B-70	-	-
	B-71	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-72	-	-
	B-73	-	-
	B-74	-	-
	B-75	-	-
	B-76	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-77	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.02 (2H, m), 1.22-1.32 (3H, m), 1.59-1.90 (5H, m), 3.03-3.07 (6H, m), 3.22 (4H, m), 6.74-6.78 (3H, m), 7.02 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.29 (1H, t, J=7.8Hz), 7.63 (1H, t, J=2.1Hz), 7.74 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (2H, d, J=9.0Hz), 8.42 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz), 9.68 (1H, s).	-
	B-78	-	-
	B-79	-	-
	B-80	-	-
	B-81	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-82	-	-
	B-83	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.07 (4H, m), 3.16 (4H, m), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 7.73 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.69 (2H, d, J=9.0Hz), 7.84 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=7.2Hz), 8.17 (1H, t, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=7.2Hz), 9.63 (1H, s).	-
	B-84	-	-
	B-85	1H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) δ : 2.76 (8H, br), 6.90 (1H, s), 7.12-7.62 (9H, m), 8.21 (1H, s), 8.24-8.34 (2H, m), 9.00 (1H, s), 10.43 (1H, br-s).	-
	B-86	-	-

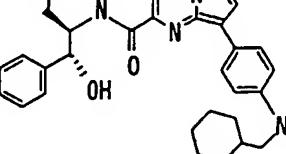
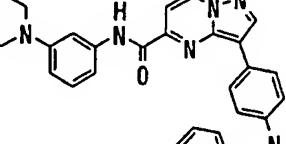
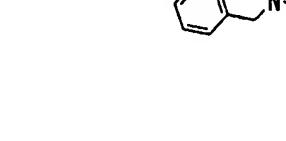
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-87	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.04 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.22 (4H, m), 4.63 (2H, s), 6.75 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=9.0Hz), 6.98 (1H, m), 7.24-7.37 (6H, m), 7.63 (1H, t, J=2.1Hz), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.85 (2H, d, J=9.0Hz), 8.43 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=7.5Hz), 9.66 (1H, br-s).	-
	B-88	-	-
	B-89	-	-
	B-90	-	-

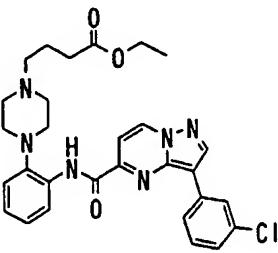
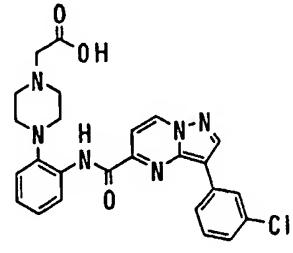
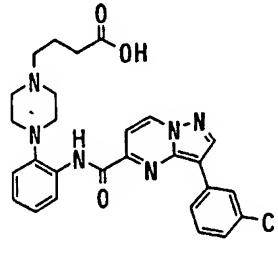
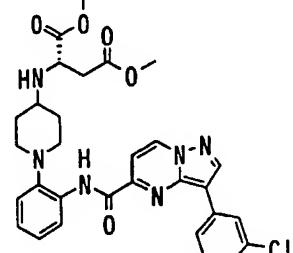
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-91	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.08-1.25 (2H, m), 1.30-1.71 (3H, m), 1.88 (2H, d, J=6.9Hz), 2.56-2.68 (4H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 7.13-7.34 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.89-7.97 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 8.40-8.45 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.57 (1H, br-s).	-
	B-92	-	-
	B-93	-	-
	B-94	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-109	-	-
	B-110	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.28(6H, d, J=6.6Hz), 3.05(4H, m), 3.21(4H, m), 4.38(1H, sept, J=6.6Hz), 4.51(2H, s), 6.75(1H, m), 6.87(2H, d, J=9.0Hz), 6.97(1H, m), 7.24-7.34(6H, m), 7.61(1H, m), 7.72(1H, d, J=7.2Hz), 7.79(2H, d, J=9.0Hz), 8.40(1H, s), 8.78(1H, d, J=7.2Hz), 9.64(1H, s).	-
	B-111	-	-
	B-112	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-113	-	-
	B-114	-	-
	B-115	-	-
	B-116	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-117	-	-
	B-118	-	-
	B-119	-	-
	B-120	-	-
	B-121	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-122	-	-
	B-123	-	-
	B-124	-	-
	B-125	-	-

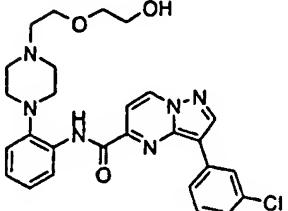
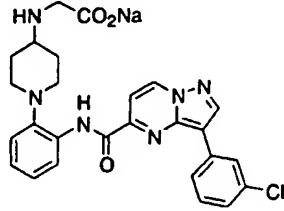
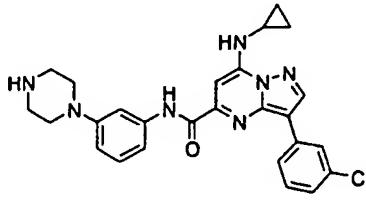
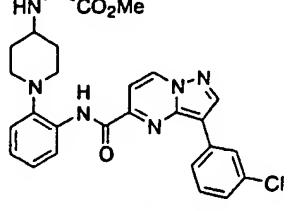
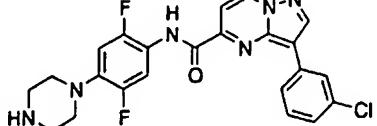
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-126	-	-
	B-127	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.99 (2H, m), 1.12- 1.31 (3H, m), 1.64- 1.86 (6H, m), 3.04- 3.07 (7H, m), 3.21- 3.25 (6H, m), 6.76 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.7Hz), 7.04 (1H, m), 7.29 (1H, t, J=7.2Hz), 7.62 (1H, t, J=2.1Hz), 7.73 (1H, d, J=7.2Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7Hz), 8.43 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.2Hz), 9.68 (1H, s).	-
	B-128	-	-
	B-129	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-130	-	-
	B-131	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.81-2.88(8H, m), 5.15(2H, s), 7.13(2H, d, J=9.0Hz), 7.23(1H, d, J=7.5Hz), 7.32-7.48(6H, m), 7.83-7.88(3H, m), 8.43(1H, s), 8.85-8.88(2H, m), 10.46(1H, s).	-
	B-132	-	-
	B-133	1H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.01(2H, br-t, J=5.4Hz), 2.29-2.54(4H, br), 2.90(4H, t, J=4.7Hz), 3.45(2H, t, J=5.4Hz), 7.13-7.33(4H, m), 7.43(1H, t, J=8.1Hz), 7.85(1H, dt, J=7.5, 1.4Hz), 7.89(1H, d, J=7.2Hz), 7.94(1H, t, J=1.8Hz), 8.45(1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.58(1H, br-s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-134	-	-
	B-135	-	-
	B-136	-	-
	B-137	-	-
	B-138	-	-

(表2のつづき)

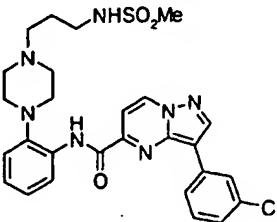
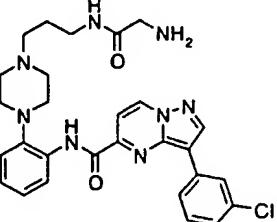
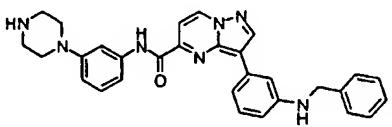
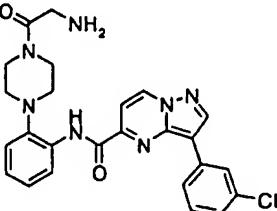
化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-139	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.08-1.25 (2H, m), 1.30-1.67 (3H, m), 1.84 (2H, d, J=6.6Hz), 2.30 (3H, s), 2.56-2.68 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 7.13-7.34 (4H, m), 7.44 (1H, t, J=8.1Hz), 7.89 (1H, d, J=7.2Hz), 7.91-7.97 (2H, m), 8.42 (1H, br-d, J=7.2Hz), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.57 (1H, br-s).	-
	B-140	-	-
	B-141	-	-
	B-142	1H-NMR (d6-DMSO) δ : 0.80-2.00 (11H, m), 2.91 (2H, t, J=6.0Hz), 3.28 (8H, m), 5.76 (1H, br), 6.68 (2H, d, J=9.0Hz), 7.06 (2H, d, J=9.3Hz), 7.51 (1H, d, J=7.2Hz), 7.75 (2H, d, J=9.3Hz), 7.97 (2H, d, J=9.0Hz), 8.70 (1H, s), 8.87 (2H, br), 9.23 (1H, d, J=7.2Hz), 10.37 (1H, s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-143	-	-
	B-144	-	-
	B-145	-	-
	B-146	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.24-1.41(2H, m), 1.74-1.86(2H, m), 2.40-2.52(1H, m), 2.60-2.73(3H, m), 3.02-3.13(2H, m), 3.42(1H, dd, J=10.7, 4.8Hz), 3.53(1H, dd, J=10.7, 4.8Hz), 7.13-7.28(3H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.47(1H, t, J=8.1Hz), 7.90(1H, d, J=7.2Hz), 7.92-7.98(2H, m), 8.44(1H, br-d, J=7.8Hz), 8.50(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.54(1H, br-s).	-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

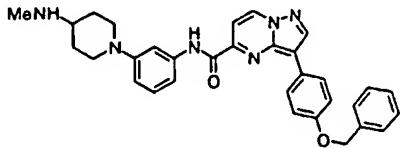
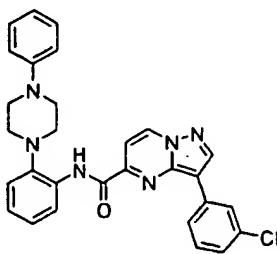
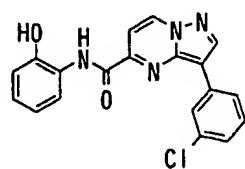
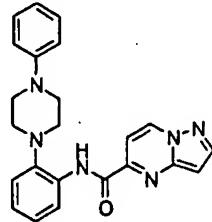
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-147	1H-NMR (d6-DMSO) δ : 1.40(2H, m), 1.78(2H, t, J=6.9Hz), 2.30(4H, br), 2.78-2.87(6H, m), 2.85(3H, s), 6.89(1H, t, J=5.4Hz), 7.15-7.30(3H, m), 7.37-7.42(1H, m), 7.57(1H, t, J=8.1Hz), 7.75(1H, d, J=7.2Hz), 8.06-8.11(2H, m), 8.29-8.32(1H, m), 8.93(1H, s), 9.42(1H, d, J=7.2Hz), 10.40(1H, br-s).	-
	B-148	-	-
	B-149	-	-
	B-150	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点 (°C)
	B-151	-	-
	B-152	-	-
	B-153	-	-
	B-154	-	-
	B-155	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-156	-	-
	B-157	-	-
	B-158	-	-
	B-159	-	-

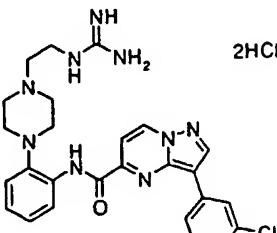
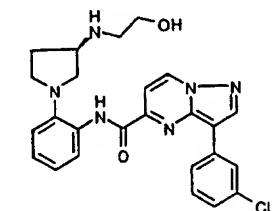
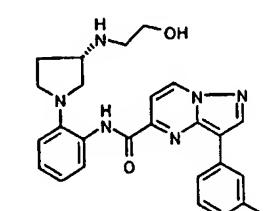
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-160	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.89 (3H, d, J=7.2Hz), 1.49-1.64 (1H, m), 2.03-2.17 (1H, m), 2.30-2.50 (2H, m), 2.86-2.96 (1H, m), 3.11-3.33 (4H, m), 7.11-7.21 (3H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-7.94 (2H, m), 7.98 (1H, t, J=1.8Hz), 8.33-8.41 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=6.9Hz), 10.30-10.38 (1H, br-s).	-
	B-161	-	-
	B-162	-	-
	B-163	-	-

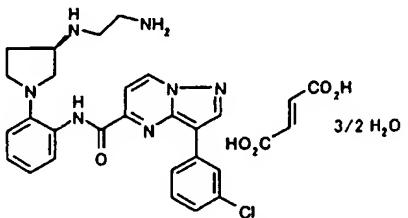
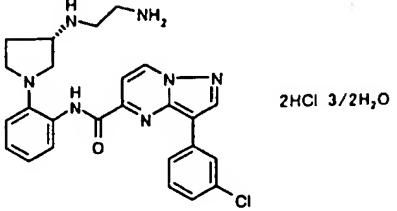
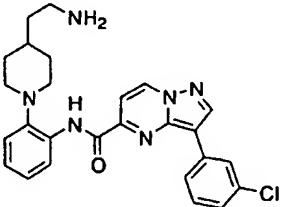
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-164	-	-
	B-165	-	269-271
	B-166	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.83 (2H, q, J=7.2Hz), 1.08-1.35 (3H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.55-2.67 (2H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 7.13-7.32 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-7.97 (3H, m), 8.39-8.45 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.57 (1H, br-s).	-
	B-167	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-168	-	-
	B-169	-	-
	B-170	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.53-1.63 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.16-3.28 (4H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 7.14-7.18 (3H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 7.98 (1H, t, J=1.8Hz), 8.36-8.39 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.35 (1H, br-s).	125-127
	B-171	-	124-125

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-172	1H-NMR (CDCl3) δ : 1.58-1.66 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 6.40 (2H, s), 7.01 (1H, t, J=6.9Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=7.8Hz), 7.53 (1H, t, J=7.8Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.18 (1H, d, J=1.5Hz), 8.24 (1H, d, J=7.2Hz), 9.00 (1H, d, J=1.8Hz), 9.40 (1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 10.33 (1H, s).	151-152
	B-173	-	160-162
	B-174	1H-NMR (CDCl3) δ : 0.77 (2H, q, J=7.2Hz), 1.07-1.37 (3H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.4Hz), 2.55-2.66 (2H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 7.13-7.33 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.83-7.96 (3H, m), 8.40-8.45 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.57 (1H, br-s).	-

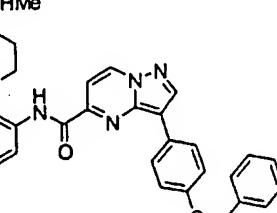
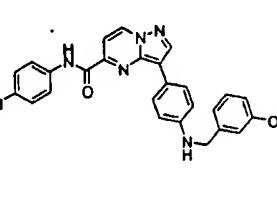
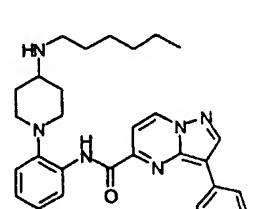
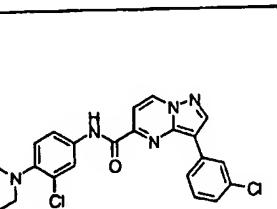
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-175	-	-
	B-176	-	-
	B-177	-	-
	B-178	1H-NMR (CDCl3) δ : 0.80-0.97(1H, m), 1.23-1.65(4H, m), 2.28-2.58(4H, m), 2.95-3.16(2H, m), 7.10-7.27(3H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.40-7.48(1H, m), 7.82-7.87(2H, m), 7.91(1H, d, J=7.2Hz), 8.44(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.54(1H, br-s).	-
	B-179	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-180	-	-
	B-181	-	-
	B-182	-	-
	B-183	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-184	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.17-1.35(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.19-2.32(1H, m), 2.25(3H, s), 2.58-2.71(2H, m), 3.00-3.12(2H, m), 5.13(2H, s), 7.11-7.23(5H, m), 7.31-7.51(5H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 7.90(2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 8.41(1H, s), 8.44(1H, br-d, J=7.5Hz), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.44-10.51(1H, br-s).	-
	B-185	-	-
	B-186	-	-
	B-187	-	-

(表2のつづき)

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-191	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.15-1.32(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.18-2.34(1H, m), 2.23(3H, s), 2.58-2.70(2H, m), 2.99-3.10(2H, m), 6.61(1H, d, J=12.2Hz), 6.67(1H, d, J=12.2Hz), 7.11-7.39(10H, m), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.86(2H, dt, J=8.4, 1.8Hz), 8.41-8.47(1H, m), 8.47(1H, s), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.40-10.48(1H, br-s).	-
	B-192	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.19-1.36(2H, m), 1.81-1.92(2H, m), 2.14-2.32(1H, m), 2.18(3H, s), 2.59-2.71(2H, m), 3.02-3.14(2H, m), 7.12-7.32(7H, m), 7.34-7.42(1H, m), 7.51-7.58(2H, m), 7.69(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=7.5Hz), 7.98(2H, d, J=8.4Hz), 8.45-8.50(1H, m), 8.44(1H, s), 8.87(1H, d, J=7.5Hz), 10.48-10.54(1H, br-s).	-
	B-193	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.74(6H, d, J=6.6Hz), 2.14(1H, quint, J=6.6Hz), 2.36-2.54(1H, br), 2.92(4H, br-t, J=4.8Hz), 7.13-7.33(4H, m), 7.41(1H, t, J=7.8Hz), 7.85-7.93(2H, m), 8.01(1H, t, J=1.8Hz), 8.40-8.46(1H, m), 8.51(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.42-10.59(1H, br-s).	-

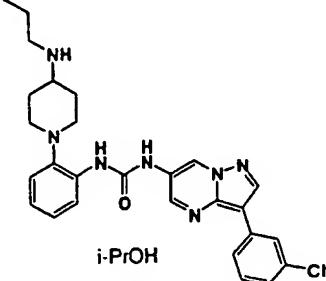
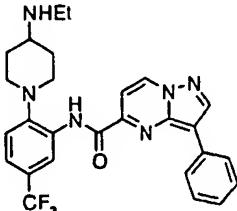
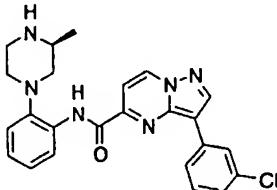
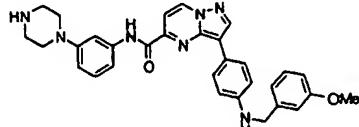
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-194	-	-
	B-195	1H-NMR (CDCl3) δ : 0.91 (6H, d, J=6.0Hz), 1.12-1.30 (2H, m), 1.79- 1.91 (2H, m), 2.39- 2.54 (1H, m), 2.60- 2.82 (3H, m), 3.02- 3.12 (2H, m), 7.13- 7.36 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.99 (3H, m), 8.42-8.47 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.48- 10.54 (1H, br-s).	-

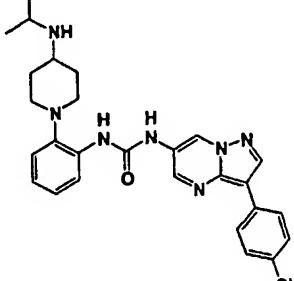
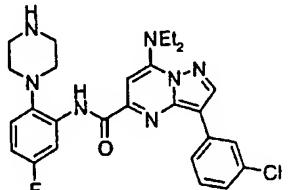
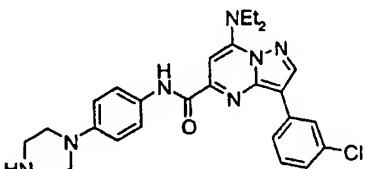
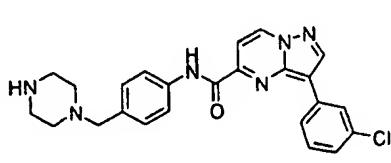
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-196	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.57-1.66(1H, m), 1.70-1.87(2H, m), 2.02-2.13(1H, m), 2.54-2.61(1H, m), 2.64-2.70(1H, m), 2.81-2.89(1H, m), 3.41-3.50(2H, m), 7.13-7.23(2H, m), 7.27-7.35(2H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.80(1H, t, J=1.8Hz), 7.89(1H, d, J=7.5Hz), 7.81-7.93(1H, m), 8.46(1H, s), 8.51(1H, dd, J=7.5, 1.8Hz), 8.87(1H, d, J=7.2Hz), 10.66(1H, s).	168-170
	B-197	-	-
	B-198	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.72-1.84(2H, m), 2.15-2.24(1H, m), 2.78-2.95(5H, m), 3.52-3.63(3H, m), 3.91-4.00(1H, m), 5.14-5.20(1H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.40(1H, d, J=7.2Hz), 7.58(1H, t, J=7.8Hz), 7.74(1H, d, J=7.2Hz), 8.10(1H, s), 8.16-8.22(2H, m), 8.58(1H, br-s), 8.73(1H, br-s), 8.99(1H, s), 9.42(1H, d, J=7.2Hz), 10.39(1H, s).	118-121

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-199	-	152-155
	B-200	-	-
	B-201	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.93(3H, d, J=6.0Hz), 2.39-2.48(1H, m), 2.62-2.94(6H, m), 7.11-7.28(3H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.43(1H, t, J=8.1Hz), 7.84-7.93(3H, m), 8.46(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.88(1H, d, J=7.5Hz), 10.54-10.62(1H, br-s).	-
	B-202	-	-

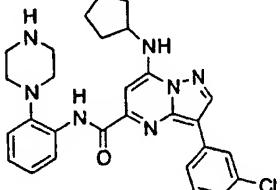
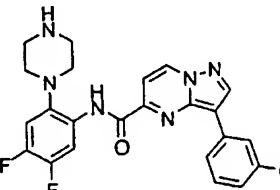
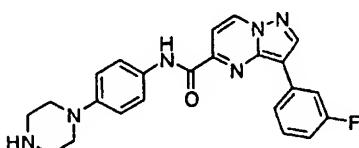
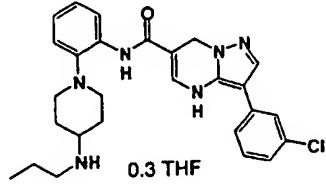
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-203	-	>300
	B-204	-	-
	B-205	-	-
	B-206	-	-

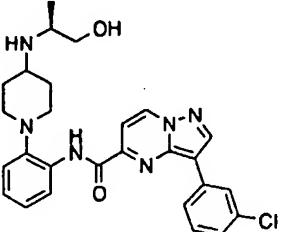
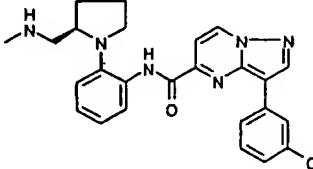
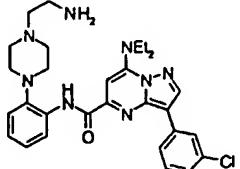
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-207	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.09 (3H, d, J=6.3Hz), 1.15-1.32 (2H, m), 1.75- 1.87 (2H, m), 2.07 (1H, dd, J=11.7, 9.6Hz), 2.26-2.39 (1H, m), 2.55- 2.70 (3H, m), 3.00- 3.11 (2H, m), 3.46- 3.59 (1H, m), 7.13- 7.27 (3H, m), 7.30- 7.36 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87- 7.95 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.5Hz), 10.49- 10.56 (1H, br-s).	-
	B-208	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.91 (3H, d, J=6.3Hz), 1.20-1.37 (2H, m), 1.71- 1.86 (2H, m), 2.37- 2.50 (1H, m), 2.60- 2.72 (3H, m), 2.99- 3.12 (3H, m), 3.41 (1H, dd, J=10.2, 4.2Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 7.30- 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8.1Hz), 7.88- 7.97 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47- 10.54 (1H, br-s).	-
	B-209	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-210	-	-
	B-211	-	-
	B-212	-	-
	B-213	-	507-509

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-214	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.91(3H, d, J=6.3Hz), 1.20-1.37(2H, m), 1.71-1.86(2H, m), 2.37-2.50(1H, m), 2.60-2.72(3H, m), 2.99-3.12(3H, m), 3.41(1H, dd, J=10.2, 4.2Hz), 7.13-7.27(3H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.47(1H, t, J=8.1Hz), 7.88-7.97(3H, m), 8.44(1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.54(1H, br-s).	-
	B-215	-	97-98
	B-216	-	-

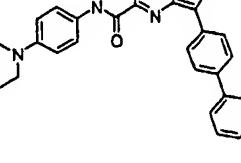
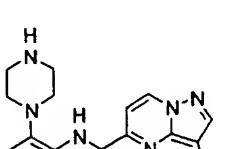
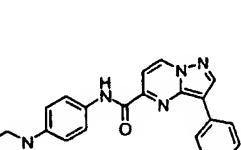
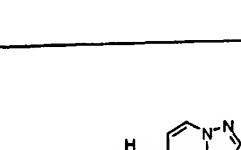
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-217	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.15(3H, t, J=7.2 Hz), 1.53(2H, m), 2.03(2H, m), 2.65(1H, m), 2.73(2H, q, J=7.2 Hz), 2.84(2H, m), 3.76(2H, m), 5.16(1H, s), 6.78(1H, m), 6.96(1H, m), 7.15(2H, d, J=9.0Hz), 7.27(1H, t, J=8.1Hz), 7.33-7.45(3H, m), 7.49(2H, m), 7.63(1H, t, J=2.1Hz), 7.78(1H, d, J=7.5Hz), 7.92(2H, d, J=9.0Hz), 8.46(1H, s), 8.83(1H, d, J=7.5Hz), 9.63(1H, s).	-
	B-218	-	183-184
	B-219	-	-
	B-220	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-221	-	-
	B-222	-	-
	B-223	-	-
	B-224	-	-
	B-225	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-226	-	-
	B-227	1H-NMR ( $\delta$ : 2.78 (4H, br), 2.82 (4H, br), 7.38-7.41 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J$ =8.7Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J$ =7.2Hz), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J$ =7.8Hz), 8.68 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.43 (1H, d, $J$ =7.2Hz), 10.31 (1H, br-s).)	-
	B-228	-	-
	B-229	-	-
	B-230	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-231	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.09 (3H, d, J=6.3Hz), 1.15-1.32 (2H, m), 1.75- 1.87 (2H, m), 2.07 (1H, dd, J=11.7, 9.6Hz), 2.26-2.39 (1H, m), 2.55- 2.70 (3H, m), 3.00- 3.11 (2H, m), 3.46- 3.59 (1H, m), 7.13- 7.27 (3H, m), 7.30- 7.36 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87- 7.95 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.5Hz), 10.49- 10.56 (1H, br-s).	-
	B-232	-	-
	B-233	-	-
	B-234	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-235	-	-
	B-236	-	-
	B-237	-	-
	B-238	1H-NMR (d6-DMSO+CD3OD) $\delta$ : 1.78-1.94(2H, m), 2.07-2.20(2H, m), 3.06- 3.16(2H, m), 3.23- 3.34(2H, m), 4.62- 4.72(1H, m), 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 7.37(1H, d, J=9.0Hz), 7.54(1H, t, J=7.5Hz), 7.67(1H, d, J=7.5Hz), 7.77(2H, d, J=8.7Hz), 8.27(1H, d, J=9.0Hz), 8.35(1H, s), 8.96(1H, s), 9.31(1H, d, J=7.5Hz).	-

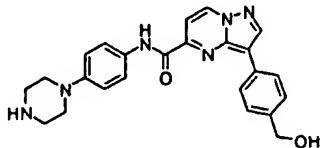
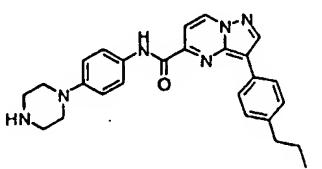
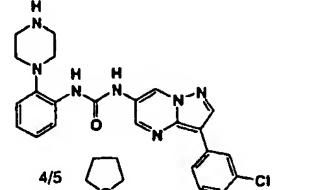
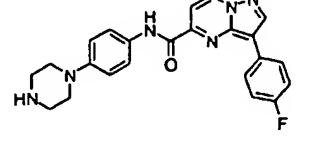
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-239	1H-NMR (d6-DMSO) δ : 1.71-1.90 (2H, m), 2.07-2.19 (2H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 4.76-4.85 (1H, m), 7.08 (1H, t, J=7.8Hz), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 7.26 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8Hz), 7.76 (1H, d, J=7.2Hz), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=7.8Hz), 8.31 (1H, d, J=7.8Hz), 8.60 (2H, br), 9.01 (1H, s), 9.44 (1H, d, J=7.2Hz), 10.18 (1H, br-s).	-
	B-240	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.77-2.90 (8H, m), 7.14-7.30 (3H, m), 7.34 (1H, t, J=1.8Hz), 7.85-7.94 (3H, m), 8.42-8.48 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=7.2Hz), 10.52-10.60 (1H, br-s).	-
	B-241	1H-NMR (CDCl3) δ : 3.02-3.21 (8H, m), 7.00 (2H, d, J=8.7Hz), 7.34 (1H, t, J=1.8Hz), 7.71 (2H, d, J=8.7Hz), 7.89 (1H, d, J=7.2Hz), 7.99 (2H, d, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 9.59-9.66 (1H, br-s).	-
	B-242	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.84 (8H, s), 4.18-4.32 (1H, br), 4.35-4.42 (2H, br-s), 6.62-6.69 (1H, m), 7.06-7.41 (11H, m), 7.85 (1H, d, J=7.2Hz), 8.39 (1H, s), 8.50 (1H, br-d, J=7.2Hz), 8.84 (1H, d, J=7.2Hz), 10.54-10.62 (1H, br-s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-243	-	229-231
	B-244	1H-NMR (d6-DMSO) δ : 2.79(4H, br), 2.81(4H, br), 7.35(1H, d, J=8.1Hz), 7.52(1H, t, J=8.1Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.65(1H, d, J=6.9Hz), 8.11(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, s), 8.32(1H, d, J=8.1Hz), 8.36(1H, s), 9.03(1H, s), 9.38(1H, d, J=6.9Hz), 10.89(1H, br-s).	-
	B-245	-	164-165
	B-246	1H-NMR(CDCl3) δ : 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 1.14-1.30(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 2.31-2.49(1H, m), 2.45(2H, q, J=7.2Hz), 2.60-2.71(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 7.11-7.28(3H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.88-7.96(3H, m), 8.43-8.48(1H, m), 8.49(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.55(1H, br).	-

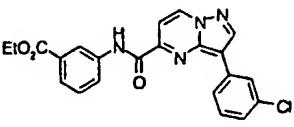
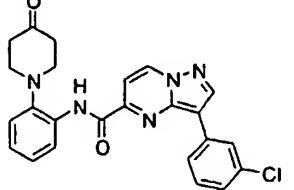
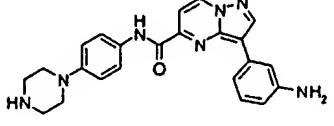
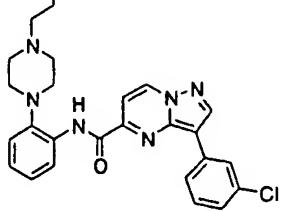
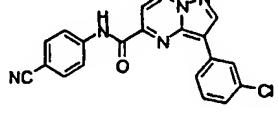
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-247	-	-
	B-248	-	-
	B-249	-	120-140
	B-250	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-251	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.85 (3H, t, J=7.4Hz), 1.17-1.44 (4H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.33-2.42 (3H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.02-3.12 (2H, m), 7.13-7.35 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 8.42-8.47 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.53 (1H, br-s).	-
	B-252	-	-
	B-253	-	-
	B-254	-	-

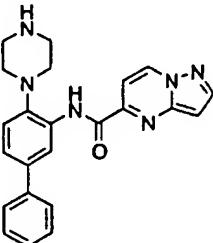
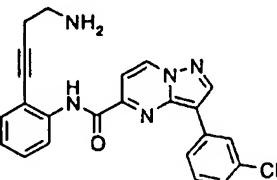
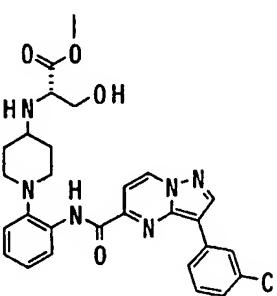
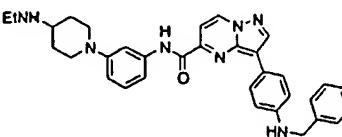
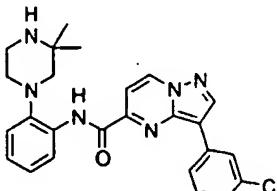
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点 (°C)
	B-255	-	-
	B-256	-	-
	B-257	-	-
	B-258	-	-
	B-259	1H-NMR (CDCl3) δ : 7.36 (1H, ddd, J=7.2, 2.1, 1.2Hz), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 7.74 (2H, d, J=9.0Hz), 7.80 (1H, dt, J=7.8, 1.2Hz), 7.85 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.92 (2H, d, J=9.0Hz), 8.17 (1H, t, J=2.1Hz), 8.92 (1H, d, J=7.2Hz), 9.93 (1H, s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-264	-	-
	B-265	-	-
	B-266	-	-
	B-267	-	-
	B-268	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-269	-	-
	B-270	-	-
	B-271	-	-
	B-272	-	-
	B-273	-	-

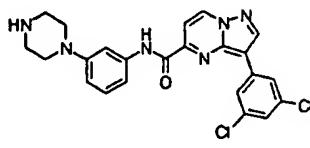
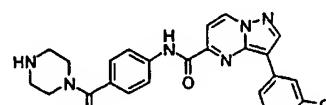
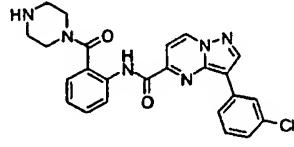
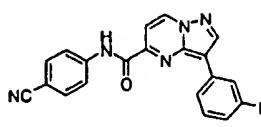
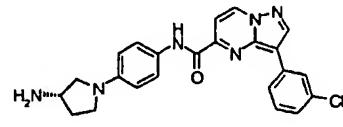
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-274	-	-
	B-275		-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-276	1H-NMR (d6-DMSO) δ : 2.79(4H, br), 3.39(4H, br), 6.88(1H, d, J=8.7Hz), 7.35(1H, d, J=8.1Hz), 7.52(1H, t, J=8.1Hz), 7.64(1H, d, J=7.2Hz), 7.98(1H, d, J=8.7Hz), 8.33(1H, s), 8.35(1H, d, J=8.1Hz), 8.55(1H, s), 9.02(1H, s), 9.35(1H, d, J=7.2Hz), 10.57(1H, br-s).	-
	B-277	-	236-238
	B-278	-	-
	B-279	-	-
	B-280	-	267-269(d)
	B-281	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-282	-	-
	B-283	-	-
	B-284	-	-
	B-285	-	-
	B-286	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.35(2H, br), 1.83(1H, m), 2.25(1H, m), 3.06(1H, dd, J=9.3, 4.5Hz), 3.37(1H, m), 3.49-3.58(2H, m), 3.74(1H, m), 6.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.32(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.65(2H, d, J=9.0Hz), 7.85(1H, m), 7.86(1H, d, J=7.5Hz), 8.16(1H, t, J=1.8Hz), 8.53(1H, s), 8.86(1H, d, J=7.5Hz), 9.57(1H, s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-287	-	-
	B-288	-	-
	B-289	-	-
	B-290	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.42 (4H, br), 2.90 (4H, t, J=4.8Hz), 3.50 (2H, s), 4.24 (1H, t, J=5.1Hz), 4.44 (2H, d, J=5.1Hz), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 7.69 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 8.43 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz), 9.69 (1H, s).	-
	B-291	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-292	-	190-191
	B-293	-	138-143
	B-294	1H-NMR (d6-DMSO+CD3OD) δ : 1.90-2.16 (4H, m), 2.71- 2.83 (1H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.00-3.24 (1H, m), 3.44- 3.53 (1H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 6.77 (2H, d, J=9.3Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8Hz), 7.66 (1H, d, J=7.2Hz), 7.72 (2H, d, J=9.3Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8Hz), 8.37 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.34 (1H, d, J=7.2Hz).	-
	B-295	-	-
	B-296	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-297	-	-
	B-298	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.02-3.21(8H, m), 6.99(2H, d, J=8.7Hz), 7.16-7.24(1H, m), 7.53(1H, t, J=8.1Hz), 7.67(2H, d, J=8.7Hz), 7.80-7.86(1H, m), 7.88(1H, d, J=7.2Hz), 8.06-8.11(1H, m), 8.55(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 9.50-9.58(1H, br-s).	-
	B-299	-	-
	B-300	-	-
	B-301	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.36-3.41(4H, m), 4.04(2H, m), 4.14(2H, m), 6.93(1H, t, J=7.2Hz), 7.00(2H, m), 7.25-7.41(5H, m), 7.85(1H, m), 8.16(1H, t, J=1.8Hz), 8.52(1H, s), 8.79(1H, d, J=7.5Hz).	-
	B-302	-	-

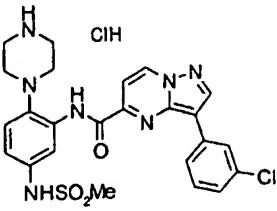
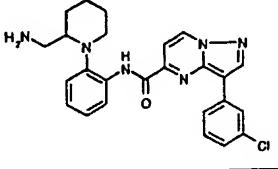
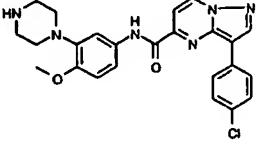
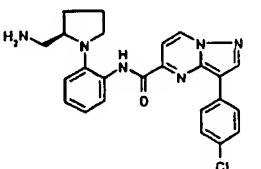
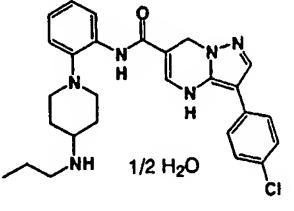
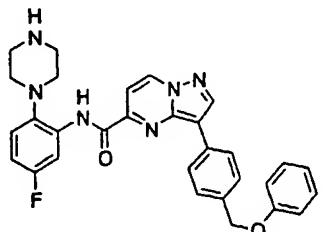
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-303	-	-
	B-304	-	-
	B-305	-	-
	B-306	-	-
	B-307	-	-
	B-308	1H-NMR (d6-DMSO) δ : 1.71-1.82 (1H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 2.73-3.09 (4H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0Hz), 7.35 (1H, d, J=8.1Hz), 7.52 (1H, t, J=8.1Hz), 7.64 (1H, d, J=7.2Hz), 7.76 (2H, d, J=9.0Hz), 8.31-8.37 (2H, m), 9.02 (1H, s), 9.36 (1H, d, J=7.2Hz), 10.56 (1H, br-s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点 (°C)
	B-309	-	-
	B-310	-	-
	B-311	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.69(2H, m), 2.04(2H, m), 2.75(2H, m), 3.16(2H, m), 4.23(1H, br), 4.39(2H, m), 4.44(2H, d, J=5.1Hz), 6.80(2H, d, J=8.7Hz), 6.96(2H, d, J=8.7Hz), 7.28-7.44(5H, m), 7.64(2H, d, J=8.7Hz), 7.75(1H, d, J=7.5Hz), 7.80(2H, d, J=8.7Hz), 8.42(1H, s), 8.79(1H, d, J=7.5Hz), 9.60(1H, s).	-
	B-312	-	-
	B-313	-	211-212
	B-314	-	100-102(d)

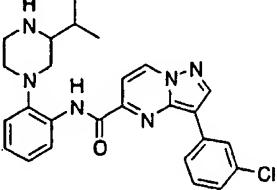
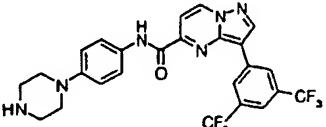
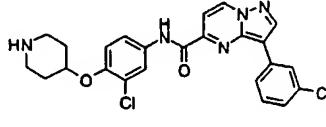
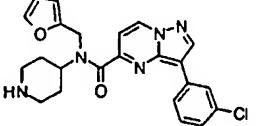
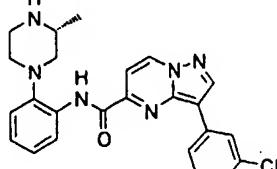
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点(℃)
	B-315	-	-
	B-316	-	159-160
	B-317	-	210-212
	B-318	-	186-188
	B-319	-	216-217
	B-320	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点 (°C)
	B-321	-	-
	B-322	-	-
	B-323	-	-
	B-324	1H-NMR (d6-DMSO) $\delta$ : 1.01(3H, t, $J$ =7.2), 1.11-1.23(2H, m), 1.32-1.44(2H, m), 1.86-1.97(2H, m), 2.00-2.11(2H, m), 2.39-2.51(1H, m), 2.55(2H, q, $J$ =7.2Hz), 4.21-4.32(1H, m), 6.99(2H, d, $J$ =9.0Hz), 7.35(1H, d, $J$ =7.8Hz), 7.52(1H, t, $J$ =7.8Hz), 7.64(1H, d, $J$ =7.2Hz), 7.74(2H, d, $J$ =9.0Hz), 8.33(1H, d, $J$ =7.8Hz), 8.34(1H, s), 9.01(1H, s), 9.36(1H, d, $J$ =7.2Hz), 10.54(1H, br-s).	-
	B-325	-	-

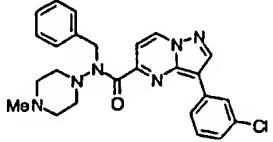
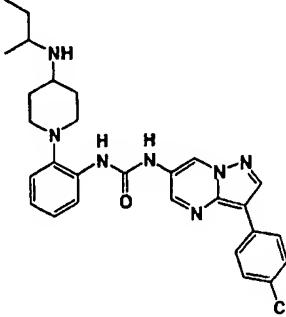
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-326	-	-
	B-327	1H-NMR (CDCl3) δ : 3.02-3.21(8H, m), 7.00(2H, d, J=9.0Hz), 7.69(2H, d, J=9.0Hz), 7.83(1H, br-s), 7.95(1H, d, J=7.2Hz), 8.56(2H, br-s), 8.66(1H, s), 8.93(1H, d, J=7.2Hz), 9.55-9.62(1H, br-s).	-
	B-328	-	-
	B-329	-	-
	B-330	1H-NMR (CDCl3) δ : 0.93(3H, d, J=6.0Hz), 2.39-2.48(1H, m), 2.62-2.94(6H, m), 7.11-7.28(3H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.43(1H, t, J=8.1Hz), 7.84-7.93(3H, m), 8.46(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.54-10.62(1H, br-s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-331	-	-
	B-332	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.56-1.76 (3H, m), 2.50-2.63 (4H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=8.7Hz), 7.34 (1H, ddd, J=7.8, 1.8, 1.2Hz), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.70 (2H, dt, J=8.7, 2.1Hz), 7.83 (1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 7.86 (1H, d, J=7.2Hz), 8.17 (1H, t, J=1.8Hz), 8.55 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 9.66-9.73 (1H, brs).	-
	B-333	-	-
	B-334	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.65 (2H, qd, J=12.2, 3.9Hz), 1.80-1.91 (2H, m), 2.65 (1H, tt, J=12.2, 3.6Hz), 2.76 (2H, td, J=12.2, 2.4Hz), 3.16-3.26 (2H, m), 7.24-7.37 (3H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.72 (2H, dt, J=8.4, 1.8Hz), 7.84 (1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 7.86 (1H, d, J=7.2Hz), 8.16 (1H, t, J=1.8Hz), 8.55 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 9.62-9.71 (1H, brs).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	N M R	融点 (°C)
	B-335	-	-
	B-336	-	>300

## (実施例21)

## (本発明の化合物のインビトロ試験)

以下の方法により、本発明の代表的化合物のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害活性をインビトロにおいて調べた。

5

## (1. ウシ大動脈膜分画の調整)

酵素標品としてウシ大動脈膜分画を使用した。細切したウシ大動脈平滑筋層を鉄製臼で粉碎後、10倍量のホモジナイズバッファー (pH 7.4; 20 mM MOPS, 250 mM Scrose) 中でホモジナイズし、1,000 g (15分、4°C)、10,800 g (15分、4°C) および 29,000 g (15分、4°C) の分別遠心上清を、100,000 g で 60 分間遠心分離した pellet を 20 mM MOPS バッファー (pH 7.4) に再懸濁し、酵素標品とし、-80°C 庫でストックした。

15

## (2. NADH/NADPHオキシダーゼ阻害活性の測定)

NADH/NADPHオキシダーゼ活性および化合物の阻害活性は、Griendling等の方法 (Griendling K, Ollerenshaw J D, Minieri CA, Alexander RW (1994) Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ. Res. 74; 1141-1148) を改良し、NADH/NADPHオキシダーゼ反応時に生ずる  $O_2^-$  を lucigenin による化学発光を定量することで算出した。すなわち、5  $\mu$ M lucigenin および 100  $\mu$ M NADH を含む 20 mM MOPS バッファー (pH 7.4) に NADH/NADPHオキシダーゼ酵素標品、ジメチルスルホキシドに溶解した本発明の化合物を添加して 37°C で反応させた。

酵素反応によって放出されるO<sub>2</sub><sup>-</sup>がlucigeninを励起することで生じる化学発光をルミネッセンスリーダーで検出し、酵素活性として定量した。

### (3. 結果)

5 本発明の以下に例示する化合物は、すべてIC50値として1μM以下の値を示した：

A 50、A 55、A 78、A 79、A 97、A 99、A 114、A 117、A 119、A 123、A 134、A 139、A 164、A 198、A 212、A 215、A 222、A 227、A 231、A 234、A 243、A 247、A 2510 2、A 253、A 255、A 259、A 262、A 268、A 277、A 293、A 299、A 302、A 303、A 309、A 311、A 316、A 318、A 326、A 335。

B 2～B 9、B 11、B 13、B 15～B 20、B 22、B 23、B 26、B 27、B 29、B 31～B 33、B 35～B 43、B 45～B 47、B 50～B 15 61、B 63～B 66、B 68、B 72、B 74、B 75、B 77、B 79、B 81～B 92、B 96、B 102、B 109～B 111、B 113、B 123、B 124、B 127、B 129～B 132、B 136～B 144、B 146～B 148、B 150、B 151、B 153～B 156、B 160、B 164～B 166、B 168、B 170～B 175、B 177、B 178、B 182、B 189、B 191～B 193、B 195～B 196、B 198～B 203、B 205～B 212、B 214～B 218、B 220～B 222、B 224、B 225、B 227～B 229、B 231～B 244、B 246、B 248、B 249、B 251、B 253、B 254、B 258、B 263～B 270、B 272～B 277、B 279、B 281、B 282、B 286、B 290～B 294、B 296～B 298、B 300、B 307、B 308、B 310～B 314、B 316～B 318、B 320～B 322、B 324～B 328、B 330～B 334。

## (実施例 2 2)

## (本発明の化合物のインビボ試験)

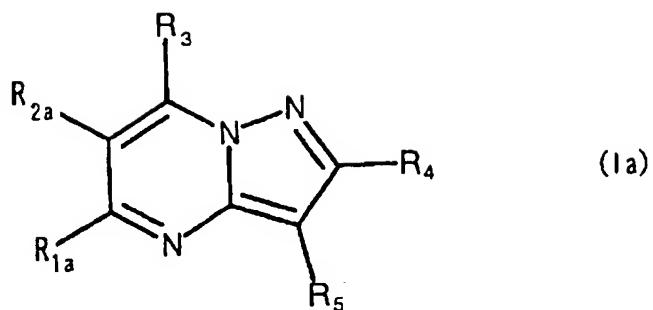
次に、本発明の代表的化合物のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害活性をインビボにおいて調べた。その結果、本発明の化合物は、好中球および血管内のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害活性を示し、種々の循環障害（例：炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、脳循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等）や胃粘膜障害（例：胃潰瘍）を処置することを明らかにした。

## 産業上の利用可能性

本発明によれば、好中球および血管内のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害作用を有する、新規なピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体および類似体が提供される。上記阻害作用により、種々の循環障害（例：炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、脳循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等）や胃粘膜障害（例：胃潰瘍）を処置することができる。

## 請求の範囲

## 1. 式：



5 (式中、

R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>～R<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>～R<sub>5</sub>は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)

で示される化合物（但し、以下の（1）～（10））：

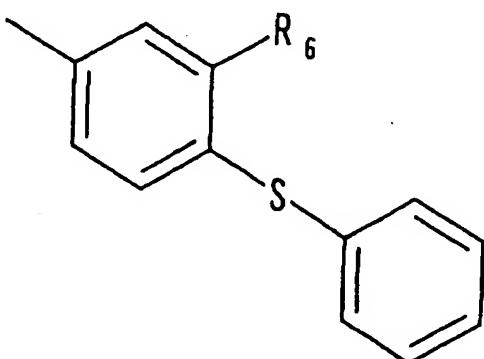
（1） $R_1$ は、水素、OH、低級アルキル、炭素数が3～8のシクロアルキル、ハロゲン低級アルキル、またはフェニルであり；

5  $R_2$ は、水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ低級アルキル、 $-CONHR_6$ （ $R_6$ ：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、または低級アルキル）、シアノ、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシおよびフェニルチオ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、ベンゾイル基、またはハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選択される基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基であり；

10  $R_3$ は、水素、またはOHであり；

$R_4$ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、またはハロゲン低級アルキルであり；

$R_5$ は、



であり、

$R_6$ は、水素、低級アルキル、または低級アルコキシである、化合物、

(2)  $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルfonyl、アミノ、アルキルアミノ、または(置換)フェニルであり；

$R_3$ は、(置換)アリール、または(置換)ヘテロアリールである、化合物、

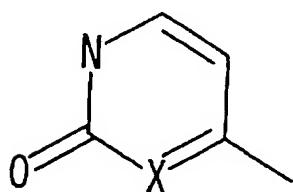
(3)  $R_{1a}$ は、水素、(置換)低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、または(置換)フェニルである化合物；

10  $R_{2a}$ は、水素または低級アルキルであり；

$R_3$ は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

(4)  $R_{1a}$ は、水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、またはニトロであり；

$R_{2a}$ は、



15

であり、Xは、CH、Nであり、 $R_{2a}$ の環上の窒素原子は置換されていてもよく；

$R_3$ 、 $R_5$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、またはヘテロサイクリルである、化合物、

(5)  $R_{1a}$ は、水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、NO2、またはN

20 H2であり；

$R_{2a}$ は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換)アルケニル、(置換)アルキニル、(置換)アリール、(置換)ヘテロサイクリル、アルコキシNRR、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、または(置換)ヘテロアリールであり；

5  $R_3$ 、 $R_4$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロであり；

$R_5$ は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換)ヘテロサイクリル、ハロ、OH、または(置換)ヘテロアリール、である化合物、

(6)  $R_{2a}$ は、置換アセチルまたは複素環で置換された低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり；

10  $R_3$ は、置換されていてもよいフェニルである、化合物、

(7)  $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、(置換)アルキル、(置換)アルケニル、(置換)アリール、(置換)アラルキル、(置換)複素環基、または一緒になってアルキレン基であり；

$R_3$ は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

15 (8)  $R_{1a}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル)アミノ、アリール、またはヘテロアリールであり；

$R_{2a}$ は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、またはアルコキシであり；

20  $R_3$ は、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアルコキシであり；

$R_5$ は、アリールである、化合物、

(9)  $R_{1a}$ は、置換基としてカルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、および置換カルバモイルからなる群より選択される基で置換された、低級アルキルであり；

25  $R_{2a}$ は、水素であり；

$R_3$ は、フェニルカルボニルアミノであって、該フェニル基は置換されていて

もよく；

$R_4$ および $R_5$ は、水素である、化合物、

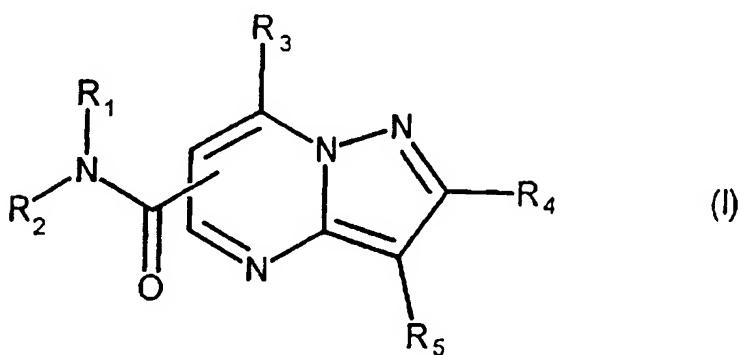
(10) (2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル)

コハク酸、

5 (ここで、(1)～(10)に記載される化合物のうち、定義されていない置換基は、任意の置換基を示す)を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

2.  $R_{1a}$ および $R_{2a}$ のいずれか一方が水素であり、他方が置換されていてもよい  
10 カルバモイルである、請求項1に記載の化合物。

3. 式：



(式中、

15  $R_1$ は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ

$R_2$ は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていても

よいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

5

$R_1$ および $R_2$ は、隣接N原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

$R_3$ は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

10

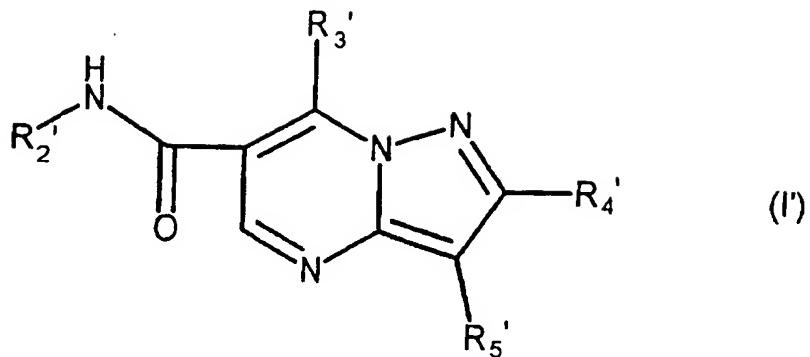
$R_4$ は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

$R_5$ は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)

で示される、請求項1に記載の化合物

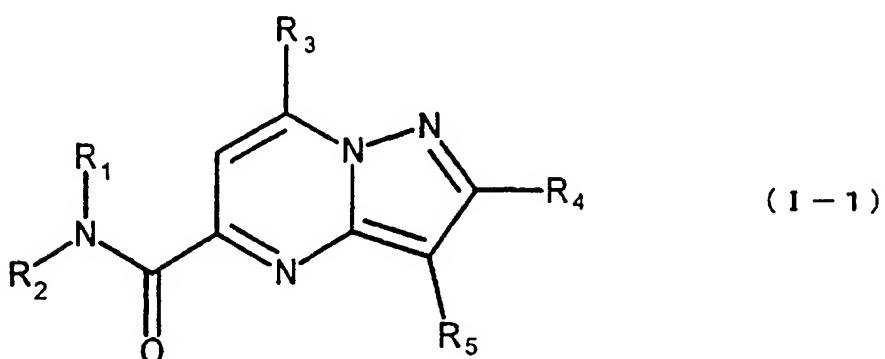
15

(但し、式：



5 (式中、R<sub>2</sub>' は、水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり；R<sub>3</sub>' は、水素またはヒドロキシであり；R<sub>4</sub>' は、水素または低級アルキルであり；R<sub>5</sub>' は、フェニルチオ基を有しさらに低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルであり）で示される化合物を除く）、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

#### 4. 式：



10 (式中、各置換基は前記と同意義)  
で示される、請求項3に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容され

る塩、またはその溶媒和物。

5.  $R_1$  が水素であり； $R_2$  が置換されていてもよいアリールである、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

6.  $R_3$  が水素または置換されていてもよいアミノである、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10

7.  $R_4$  が水素である、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15

8.  $R_5$  が置換されていてもよいアリールである、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20

9.  $R_1$  が水素であり； $R_2$  が置換されていてもよいフェニルであり； $R_3$  が水素または置換されていてもよいアミノであり； $R_4$  が水素であり； $R_5$  が置換されていてもよいフェニルである、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

25

10.  $R_2$  の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ低級アルキルオキシ、複素環基低級アルキルオキシ、アミノ低級キニル、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル複素環基オキシ、シアノ低級アルキ

ル、およびフェニルからなる群から選択される1または2以上である、請求項9に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

5 11.  $R_2$ が置換されていてもよい複素環基フェニルである、請求項10に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10 12.  $R_2$ が置換されていてもよいピペラジノフェニル、置換されていてもよいピペリジノフェニル、または置換されていてもよいピロリジノフェニルである、請求項10に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15 13.  $R_5$ の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される1または2以上である、請求項9に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20 14. 請求項1～13のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

25 15. 請求項1～13のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

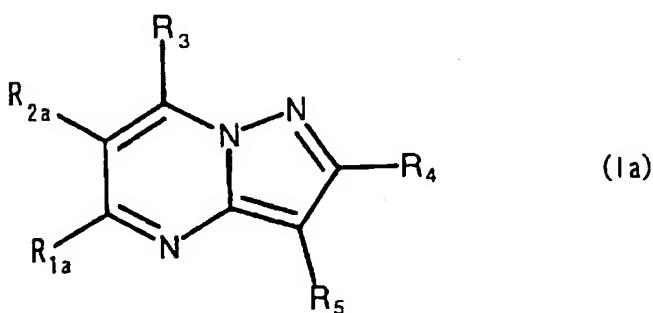
16. 請求項1～13のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD(P)Hに  
関連する疾患の予防剤または治療剤。

17. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、  
5 糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項  
16に記載の予防剤または治療剤。

18. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項16に記載の予  
防剤または治療剤。

10

19. 式：

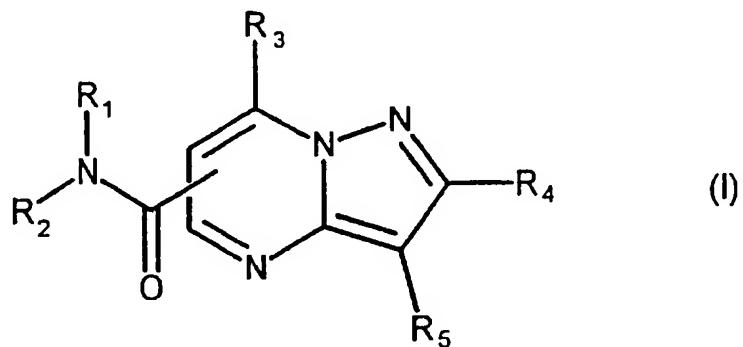


(式中、

15  $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ ～ $R_5$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていて  
よい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていても  
よい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていても  
よいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されて  
いてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されて  
いてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていても

よい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>～R<sub>5</sub>は、それぞれ任意の組み合わせで一緒に5  
なって環構造を形成してもよい)  
で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶  
媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。  
10

## 20. 式：



(式中、  
15 R<sub>1</sub>は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ  
R<sub>2</sub>は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていても

よいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

5

$R_1$ および $R_2$ は、隣接N原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

$R_3$ は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

10

$R_4$ は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

$R_5$ は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)

15

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

20

21. ヒトを含む動物に請求項1～20のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、NAD (P) Hに関連する疾患の予防または治療方法。

25

22. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項

2 1 に記載の方法。

2 3. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項 2 1 に記載の方法。

5

2 4. NAD (P) H に関する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物の使用。

2 5. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項

10 2 4 に記載の使用。

2 6. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項 2 4 に記載の使用。

15

## 補正書の請求の範囲

[2003年8月8日(08.08.03)国際事務局受理：新しい請求の範囲  
27-30が加えられた；他の請求の範囲は変更なし。(1頁)]

21に記載の方法。

23. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項21に記載の方法。

5

24. NAD(P)Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための請求項1～20のいずれかに記載の化合物の使用。

25. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項10  
24に記載の使用。

26. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項24に記載の使用。

15

27. (追加)  $R_{1a}$ が置換されてもよいカルバモイルである、請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

28. (追加)  $R_{1a}$ が置換されてもよいカルバモイル、 $R_{2a}$ が水素である、  
20 請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、または  
その溶媒和物。

29. (追加) 請求項27または28に記載の化合物を含有する、医薬。

30. (追加) 請求項27または28に記載の化合物を含有する、NAD(P)  
25 Hオキシダーゼ阻害剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/05024

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 Int.Cl' C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12,  
 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12,  
 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),  
 EMBASE (STN),

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELWORTHY, T.R., "N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective <SYM97>1-Adrenoceptor Antagonists", Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.17, pages 2674 to 2687	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X	TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LIX. Syntheses of 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[5,1-b]purin-2-ones", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol.16, No.11, pages 2195 to 2199	1-3, 6-8, 13-20, 24-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11 June, 2003 (11.06.03)	Date of mailing of the international search report 24 June, 2003 (24.06.03)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/05024

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1568962 A (BEECHAM GROUP LTD.), 11 June, 1980 (11.06.80), & BE 847698 A1 & FR 2329279 A1 & AT 356813 B & AT 7608009 A & CA 1093551 A & DK 7604927 A & NO 7603695 A & NL 7612073 A & SE 7612082 A & AU 508264 B & AU 7419164 A & PL 110478 B1 & PL 110458 B1 & FI 7603112 A & JP 52-077081 A & CH 629209 A & ES 462782 A1 & AT 350725 B & AT 7802859 A & IL 50797 A	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X	GB 1579362 A (BEECHAM GROUP LTD.), 19 November, 1980 (19.11.80), & US 4166817 A & FR 2383950 A1 & JP 53-121789 A & DE 2811483 A1	1-3, 7, 14 15-20, 24-26
X	US 2002/132826 A (LEVIN J.I.), 19 September, 2002 (19.09.02), (Family: none)	1-3, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/46989 A (AMERICAN CYANAMID CO.), 29 November, 2001 (29.11.01), & US 6548524 B2	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/25047 A (AMERICAN CYANAMID CO.), 27 September, 2001 (27.09.01), & US 6498167 B2 & US 6228869 B1	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	WO 99/18076 A1 (AMERICAN CYANAMID CO.), 15 April, 1999 (15.04.99), & CA 2303449 A & AU 9869685 A & EP 1021413 A1 & BR 9812727 A & NO 2000001755 A	1, 2, 6, 14 15-20, 24-26
X	WO 01/90101 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.), 29 November, 2001 (29.11.01), & EP 1296972 A1 & BR 2001011206 A & NO 2002005601 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	WO 02/28820 A1 (MERCK PATENT GMBH), 11 April, 2002 (11.04.02), & FR 2815030 A1 & AU 2001089891 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X	WO 02/024613 A2 (PFIZER PRODUCTS, INC.), 28 March, 2002 (28.03.02), & WO 02/024613 A3 & US 2002/137961 A & US 6541473 B2	1, 2, 14 15-20, 24-26
X	WO 99/10313 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.), 04 March, 1999 (04.03.99), & BR 9811988 A & JP 2001-514163 A & US 6455550 B1	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6229011 B1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.), 08 May, 2001 (08.05.01), & CA 2301377 A & AU 9892620 A & AU 739511 B & EP 1005445 A1 & BR 9811730 A & JP 2001-514162 A & NZ 502813 A & WO 99/10312 A1 & NO 2000000841 A	1,2,5,9-12, 14-20,24-26
X	BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocyclecarboxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azolyl-2-butanol", Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol.41, No.11, pages 1855 to 1868	1,2,14 15-20,24-26
X	WO 99/59526 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 25 November, 1999 (25.11.99), & WO 99/59526 A3 & CA 2332531 A & EP 1067894 A2 & JP 2002-515411 A & US 6518267 B1	1,2,14 15-20,24-26
X	US 5888941 A (J. URIACH & CIA. S.A.), 30 March, 1999 (30.03.99), & JP 10-507205 A & ES 2107376 A1 & ES 2107376 B1 & BR 9606546 A & ES 2112774 A1 & ES 2112774 B1 & CA 2201478 A & AU 9667889 A & EP 783502 A1 & WO 97/05131 A1 & NO 9701471 A	1,2,8,13,14 15-20,24-26
X	US 5478838 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 26 December, 1995 (26.12.95), & WO 93/05021 A1 & EP 641781 A1 & CA 2117096 C & ES 2148179 T3 & JP 05-194401 A & JP 06-041080 A	1,2,14-20, 24-26
X	US 4918074 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 17 April, 1990 (17.04.90), & JP 60-193990 A & JP 60-246387 A & JP 62-077387 A & JP 62-270584 A	1,14-20, 24-26
X	US 4992442 A (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.), 12 February, 1991 (12.02.91), & EP 369145 A2 & JP 02-275882 A & CA 1330079 A & ES 2088882 T3 & CN 1041943 A	1,14-20, 24-26
X	JP 07-267960 A (Lederle (Japan), Ltd.), 17 October, 1995 (17.10.95), (Family: none)	1,14-20, 24-26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOVINSON, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkylaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines", Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.20, No.2, pages 296 to 299	1,14-20, 24-26
X	MUSTAZZA, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia", Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol.38, No.5, pages 1119 to 1129	1,14-20, 24-26
Y		15-20,24-26
X	Chem. Abstr., Vol.54, Nos.1 to 3, 1960, pages 2332 to 2334, abstract No.54:2332i-54:2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol.87, 1957, pages 597 to 614	1,2,4 14-20,24-26
Y		
X	Chem. Abstr., Vol.52, Nos. 3 to 4, 1958, page 2021, abstract No.52:2021f-i, CHECCHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives. III. Acids of pyrazopyrimidine, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol.86, 1956, pages 631 to 645	1,2,4 14-20,24-26
Y		
X	JP 2001-302666 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 2001 (31.10.01), (Family: none)	1 14-20,24-26
Y		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

### Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 21-23  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 9-12 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.
2.  Claims Nos.: 1-26  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet)
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

### Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/05024

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The subject matters of claims 1-26 are a compound represented by the general formula (I), a medicine containing the compound as an active ingredient, etc. However, a compound having pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, which is the basic skeleton of that compound, is known because it is disclosed in the document (JP, 2001-302666 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.) 2001.10.31), etc. It cannot hence be said that the chemical structures of the compounds of the invention have a common novel basic skeleton. Consequently, one invention cannot be clearly grasped from the claims, which describe such compounds.

On the other hand, a search was made through prior-art documents in view of the contents of the description. In part of the search, many compounds falling within the scope of the claimed compounds were found. In addition, the claims include statements, such as "optionally substituted" and "prodrug," which are unclear as to what structure of compound is implied. It is hence virtually impossible to thoroughly investigate and show all the documents in which those compounds are given.

The subject matters of claims 14-26 are a medicinal application, etc. However, the matters which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited only to NAD(P)H oxidase inhibitory activity.

Therefore, claims 1-26 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

Additionally, in this international search report, a search was made within the range of a reasonable burden.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl' C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9  
 /12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl' C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9  
 /12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)  
 MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	ELWORTHY, T. R., "N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective <SYM97>1-Adrenoceptor Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol. 40, No. 17, pp. 2674-2687	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X	TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LIX. Syntheses of 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[5,1-b]purin-2-ones" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol. 16, No. 11, pp. 2195-2199	1-3, 6-8, 13-20, 24-26

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.06.03

国際調査報告の発送日

24.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4 P 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	GB 1568962 A (BEECHAM GROUP LTD.) 1980. 06. 11 & BE 847698 A1 & FR 232927	1-3, 6, 7, 14
Y	9 A1 & AT 356813 B & AT 7608009 A & CA 1093551 A & DK 7604927 A & NO 7603695 A & NL 7612073 A & SE 7612082 A & AU 508264 B & AU 7619164 A & PL 110478 B1 & PL 110458 B1 & FI 7603112 A & JP 52-077081 A & CH 62 9209 A & ES 462782 A1 & AT 350725 B & AT 7802859 A & IL 50797 A	15-20, 24-26
X	GB 1579362 A (BEECHAM GROUP LTD.) 1980. 11. 19 & US 4166817 A & FR 23839	1-3, 7, 14
Y	50 A1 & JP 53-121789 A & DE 2811483 A1	15-20, 24-26
X	US 2002/132826 A (LEVIN J. I.) 2002. 09. 19 (ファミリーなし)	1-3, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/46989 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 2001. 11. 29 & US 6548524 B2	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/25047 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 2001. 09. 27 & US 6498167 B2 & US 6228869 B1	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	WO 99/18076 A1 (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 1999. 04. 15 & CA 2303449 A & AU 9869685 A & EP 1021413 A1 & BR 9812727 A & NO 2000001755 A	1, 2, 6, 14 15-20, 24-26
X	WO 01/90101 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.) 2001. 11. 29 & EP 1296972 A1 & BR 2001011206 A & NO 2002005601 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	WO 02/28820 A1 (MERCK PATENT G. M. B. H.) 2002. 04. 11 & FR 2815030 A1 & AU 2001089891 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X	WO 02/024613 A2 (PFIZER PRODUCTS, INC.) 2002. 03. 28 & WO 02/024613 A3 & US 2002/137961 A & US 6541473 B2	1, 2, 14 15-20, 24-26
X	WO 99/10313 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.) 1999. 03. 04 & BR 9811988 A & JP 2001-514163 A & US 6455550 B1	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X	US 6229011 B1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.) 2001. 05. 08 & CA 2301377 A & AU 9892620 A & AU 739511 B & EP 1005445 A1 & BR 9811730 A & JP 2001-514162 A & NZ 502813 A & WO 99/10312 A1 & NO 2000000841 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X	BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocyclecarboxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azoly 1-2-butanol" Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 11, pp. 1855-1868	1, 2, 14 15-20, 24-26

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 99/59526 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999. 11. 25 & WO 99/59526 A3 & CA 2332531 A & EP 1067894 A2 & JP 2002-515411 A & US 6518267 B1	1, 2, 14
Y		15-20, 24-26
X	US 5888941 A (J. URIACH & CIA. S.A.) 1999. 03. 30 & JP 10-507205 A & ES 2107376 A1 & ES 2107376 B1 & BR 9606546 A & ES 2112774 A1 & ES 2112774 B1 & CA 2201478 A & AU 9667889 A & EP 783502 A1 & WO 97/05131 A1 & NO 9701471 A	1, 2, 8, 13, 14
Y		15-20, 24-26
X	US 5478838 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 1995. 12. 26 & WO 93/05021 A1 & EP 641781 A1 & CA 2117096 C & ES 2148179 T3 & JP 05-194401 A & JP 06-041080 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	US 4918074 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 1990. 04. 17 & JP 60-193990 A & JP 60-246387 A & JP 62-077387 A & JP 62-270584 A	1, 14-20, 24-26
X	US 4992442 A (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.) 1991. 02. 12 & EP 369145 A2 & JP 02-275882 A & CA 1330079 A & ES 2088882 T3 & CN 1041943 A	1, 14-20, 24-26
X	JP 07-267960 A (日本レダリー株式会社) 1995. 10. 17 (フタリ-なし)	1, 14-20, 24-26
X	NOVINSON, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkyl aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines" Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol. 20, No. 2, pp. 296-299	1, 14-20, 24-26
X	MUSTAZZA, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia" Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol. 38, No. 5, pp. 1119-1129	1, 14-20, 24-26
Y		15-20, 24-26
X	Chem. Abstr., Vol. 54, No. 1-3, 1960, pp. 2332-2334, 抄録番号第54:2332i-54:2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 87, 1957, pp. 597-614	1, 2, 4
Y		14-20, 24-26
X	Chem. Abstr., Vol. 52, No. 3-4, 1958, pp. 2021, 抄録番号第52:2021f-i, CHECCHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives. III. Acids of pyrazopyrimidine, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 86, 1956, pp. 631-645	1, 2, 4
Y		14-20, 24-26
X	JP 2001-302666 A (日産化学工業株式会社) 2001. 10. 31 (フタリ-なし)	1
Y		14-20, 24-26

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 21-23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲9-12は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 1-26 は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
特別ページ参照。
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1-26 に係る発明は、一般式 (I) で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬等の発明であるが、同化合物における基本骨格ピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が、文献(JP 2001-302666 A(日産化学工業株式会社)2001.10.31)等により公知であるから、本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。してみれば、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、既に、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見されており、しかも、請求の範囲には「置換されていてもよい」「プロドラッグ」等の、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは实际上不可能である。

また、請求の範囲 14-26 係る発明は、医薬用途等の発明であるが、PCT 6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5条の意味において開示されているのは、NAD (P) H オキシダーゼ阻害活性についてのみである。

したがって、請求の範囲 1-26 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査では、合理的な負担の範囲内で調査を行った。